Beiträge zur wasserfreien Titration von Halogeniden und Sulfaten stickstoffhaltiger Basen

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
dem Fachbereich Pharmazie
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Nashaat Zakhari
aus Alexandria

1978

78 406

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0057

Beiträge zur wasserfreien Titration von Halogeniden und Sulfaten stickstoffhaltiger Basen

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
dem Fachbereich Pharmazie
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Nashaat Zakhari
aus Alexandria

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.Juni 1978
Dekan: Prof.Dr.H.Auterhoff
1. Berichterstatter: Prof.Dr.K.-A.Kovar
2. Berichterstatter: Prof.Dr.H.Auterhoff

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde im Oktober 1975 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. K.-A. Kovar am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im April 1978 abgeschlossen.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. K.-A. Kovar, möchte ich für das Thema dieser Arbeit, für die mir jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und die zahlreichen Anregungen herzlich danken.

Dem Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Tübingen, Herrn Professor Dr. H. Auterhoff, danke ich besonders für das mir entgegengebrachte Wohlwollen.

INAHLTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Vergleichende Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen mit Perchlorsäure und Trifluormethansulfonsäure in verschiedenen wasserfreien Medien	5
3.	Die Bestimmung von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen mit Silberperchlorat	16
3.1.	Die Bedeutung von Acetanhydrid als Lösungsmittel	18
3.2.	Die Titration in Essigsäure-Acetanhydrid (Methode A)	32
3.3.	Die Titration in wasserfreier Essigsäure (Methode B)	38
3.4.	Die Titration unter Zusatz von Silberperchlorat als Reagens (Methode C)	41
3.5.	Statistischer Vergleich mit der Quecksilber(II)-acetat-Methode der Ph.Eur	46
3.6.	Die Bestimmung von Arzneistoffen in Tabletten	48
4.	Die Bestimmung von Sulfaten einiger stickstoffhaltiger Basen	51
4.1.	Sulfate von einsäurigen Basen	51
4.2.	Chinin- und Chinidinsulfat	55
4.3.	Sulfate neben Halogensalzen	60
5.	Diskussion der Ergebnisse	65
6.	Zusammenfassung	71
7.	Experimenteller Teil	74

1. Einleitung

Die am meisten angewandte Bestimmung von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen ist die wasserfreie Titration nach Pifer und Wollish[1]. Bei dieser Methode, die in den Arzneibüchern fast ausschließlich Anwendung findet, wird die Störung des Halogenidions bekanntlich dadurch unterbunden, daß man Quecksilber(II)-acetat-Reagens verwendet, welches die Halogenidionen bindet und das stark basische Acetatsalz bildet.

$$2\,BH^{+}Cl^{-} + Hg(CH_3COO)_2 \rightleftharpoons 2\,BH^{+}CH_3COO^{-} + HgCl_2$$

$$2BH^{+}CH_3COO^{-} + 2CH_3COOH_2^{+}ClO_4^{-} \rightleftharpoons 2\,BH^{+}ClO_4^{-} + 2CH_3COOH$$

Pro mol Basenhydrochlorid wird 1 mol an Acetationen frei und diese durch eine äquivalente Menge an Acetatacidiumionen der essigsauren Perchlorsäurelösung zu Basenperchlorat und Essigsäure umgesetzt. Das gebildete Quecksilber(II)-chlorid und das überschüssige Quecksilber(II)-acetat stören die Bestimmung nicht, da beide nicht ionisiert sind. Den Autoren zufolge wurden Kationen aus derselben Gruppe wie Quecksilber z.B. Silber und Blei als Acetate getestet, da sie gleichfalls Halogenidionen binden können. Silberacetat besitzt eine geringe Löslichkeit in wasserfreier Essigsäure, und es zeigte sich, daß sowohl Silber- als auch Blei(II)-acetat Perchlorsäure verbrauchen.

Verbindungen, die einen Phenothiazinring enthalten, sind oxidationsempfindlich, so daß bei Vorhandensein von Oxidationsmitteln wie Peroxiden oder in feuchter Umgebung Phenothiazinderivate zu farbigen Verbindungen oxidiert werden, die den Farbwechsel des Indikators an den Umschlagspunkten stören. Deshalb sind die Hydrochloride von Phenothiazinderivaten nach der Methode von Pifer und Wollish nicht titrierbar, zumal der Oxidationseffekt der Perchlorsäure durch das Quecksilber(II)-acetat wahrscheinlich katalysiert wird[2]. Ein weiterer Nachteil der

Quecksilber(II)-acetat-Methode ist die starke Umweltbelastung durch die löslichen Quecksilbersalze und deren Toxizität.

Eine andere Möglichkeit zur wasserfreien Bestimmung von Halogeniden besteht in der direkten Titration in Acetanhydrid mit essigsaurer Perchlorsäure[2,3], deren Nachteil in der Umsetzung von Acetanhydrid mit primären und sekundären Aminen zu sehen ist.

Zur indirekten Bestimmung von Basenhydrochloriden verwenden Soliman et al.[4] einen Überschuß an essigsaurer Perchlorsäurelösung, wobei das Reaktionsgleichgewicht unter Erhitzen durch Vertreibung der Salzsäure nach rechts zugunsten des Basenperchlorats verschoben wird.

$$BH^+Cl^- + CH_3COOH_2^+ClO_4^- \rightleftharpoons BH^+ClO_4^- + CH_3COOH + HCl\uparrow$$

Der Überschuß an Perchlorsäure wird nach dem Erkalten mit essigsaurer Natriumacetatlösung gegen Kristallviolett oder potentiometrisch zurücktitriert.

$$CH_3COOH_2^+ClO_4^- + Na(CH_3COO) \rightleftharpoons NaClO_4 + 2\,CH_3COOH$$

Der Vorteil dieser Methode liegt in einem scharfen Umschlagspunkt auch bei Hydrochloriden von schwachen Basen. Nachteile sind die Umständlichkeit der Methode, der Zeitaufwand und die Verwendung einer weiteren Normallösung.

Bei der Titration neutraler Sulfate von Alkaloiden mit Perchlorsäure wird nur ein Äquivalent der einwertigen Base titriert, während das andere Äquivalent als Hydrogensulfat nicht reagiert.

$$(B)_2H_2SO_4 + HClO_4 \rightleftharpoons BH^+ClO_4^- + BH^+HSO_4^-$$

Das HSO_4^--Ion ist in wasserfreier Essigsäure stark sauer, so daß es mit Perchlorsäure nicht erfaßt werden kann. Trotzdem wurde der Versuch unternommen, beide Äquivalente in wasserfreiem Milieu zu titrieren. Gautier und Pellerin[5] verwendeten für diesen Zweck essigsaure Benzidinlösung als Reagens. Da eventuell anwesendes freies Benzidin ebenfalls als Base titriert wird, schlugen die Autoren vor, nur 95 % der äquivalenten Menge des Sulfations als Benzidinsulfat zu binden. Der Nachteil dieser Methode liegt in der notwendigen vorherigen Kenntnis des ungefähren Gehalts an Basensulfat. Dies muß zunächst durch eine alkalimetrische Titration ermittelt werden.

Die Anwendung von essigsaurer Bariumacetatlösung zur Entstörung des SO_4^{2-}-Ions ist nur bei der Bestimmung von basischen Sulfatsalzen möglich. Nach Soliman et al[6] wird das Sulfation des Chinins und Chinidins mit einer genau bemessenen Menge an essigsaurer Bariumacetatlösung ausgefällt. Das freigesetzte Alkaloid sowie das überschüssige Reagens werden dann mit Perchlorsäure titriert. Eine Blindtitration ist für die Berechnung des Alkaloidgehalts erforderlich.

Bis zur Darstellung der Trifluormethansulfonsäure[7] (pK_s 4,2[8]) galt die Perchlorsäure in Essigsäure als stärkste Säure (pK_s 4,87[9]). Lane[10] verwendete eine essigsaure Trifluormethansulfonsäurelösung zur Bestimmung von Ephedrin, Guanidincarbonat, Diphenylguanidin und Decamethylen-bis-pyridiniumnitrat. Der Autor stellte gegenüber der Perchlorsäure keine Vorteile fest.

Da die Trifluormethansulfonsäure im Gegensatz zur Perchlorsäure keine oxidierende Eigenschaften aufweist[11], müßte sie in den Fällen von Vorteil sein, bei denen farbige Oxidationsprodukte durch die Perchlorsäure entstehen und damit eine visuelle Titration mit Hilfe von Indikatoren verhindern.

Aus diesem Grund sollten zunächst

> die Anwendungsmöglichkeiten der Trifluormethansulfonsäure im Vergleich zur Perchlorsäure bei der Titration ausgewählter Basenhalogenide in verschiedenen wasserfreien Lösungsmitteln unter Berücksichtigung der Ph. Eur- Methode getestet werden.

Im allgemeinen stehen nur wenige Informationen über die Titration von Salzgemischen in nichtwäßrigem Milieu zur Verfügung. Bislang wurde u.E. der wasserfreien Bestimmung von Basenhalogeniden und -sulfaten in Mischungen, wie sie häufig in Kombinationspräparaten des Arzneimittelsektors vorkommen, keine Beachtung geschenkt. Deshalb bestand ein weiteres Ziel dieser Arbeit darin,

> die Silbersalze der Perchlor- bzw. Trifluormethansulfonsäure und das Bariumperchlorat als Titriermittel oder als Reagens in die wasserfreie Titration einzuführen und damit Halogenide und Sulfate stickstoffhaltiger Basen nebeneinander zu bestimmen.

2. Vergleichende Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen mit Perchlorsäure und Trifluormethansulfonsäure in verschiedenen wasserfreien Medien

Als Titriermittel wurde Trifluormethansulfonsäure mit Perchlorsäure in vier Lösungsmedien verglichen: wasserfreier Essigsäure, Essigsäure-Acetanhydrid, Aceton und Acetanhydrid. Der Vergleich beschränkte sich auf die Bestimmung der Halogenide stickstoffhaltiger Basen mit und ohne Anwendung von Quecksilber(II)-acetat. Beide Säuren wurden als 0,1 N Lösung in wasserfreier Essigsäure hergestellt.

Folgende Verbindungen, die einige der gängigen chemischen Grundstrukturen aufweisen, und die verschiedene pharmakologische Wirkungen besitzen, wurden ausgewählt: Papaverinhydrochlorid, Chininhydrochlorid, Homatropinhydrobromid, Neostigminbromid, Procainhydrochlorid, Tetracainhydrochlorid, Ephedrinhydrochlorid, Antazolinhydrochlorid, Diphenhydraminhydrochlorid, Buclizindihydrochlorid, Chlorpromazinhydrochlorid, Promethazinhydrochlorid und Thioridazinhydrochlorid.

Die Quecksilber(II)-acetat-Methode nach Pifer und Wollish[1)] hat Eingang in viele Arzneibücher wie die Ph.Eur, die USP XIX und die NF gefunden. Sie wird von der Ph.Eur für die Bestimmung von Papaverinhydrochlorid, Neostigminbromid, Tetracainhydrochlorid, Chlorpromazinhydrochlorid, Promethazinhydrochlorid und Ephedrinhydrochlorid vorgeschrieben. Die Ph.Eur schreibt eine visuelle Bestimmung der Umschlagspunkte mit dem Indikator Kristallviolett für Papaverinhydrochlorid, Tetracainhydrochlorid und Neostigminbromid und eine potentiometrische Bestimmung für Chininhydrochlorid und Homatropinhydrobromid vor. Chlorpromazinhydrochlorid, Promethazinhydrochlorid und Ephedrinhydrochlorid werden visuell unter Verwendung einer gesättigten Lösung von Methylorange in Aceton als Indikator titriert.

Die Ph.Eur sieht verschiedene Lösungsmittel für die wasserfreie Titration der obigen offizinellen Verbindungen vor. Für Papaverinhydrochlorid und Homatropinhydrobromid wird wasserfreie Essigsäure vorgeschrieben, für die Bestimmung von Chininhydrochlorid, Tetracainhydrochlorid und Neostigminbromid eine Essigsäure-Acetanhydrid-Mischung. Die Phenothiazinhydrochloride Chlorpromazin und Promethazin, sowie Ephedrinhydrochlorid werden in Aceton gelöst.

Der BP 1973 zufolge wird Thioridazinhydrochlorid in Aceton gegen Methylorange titriert, während Diphenhydraminhydrochlorid und Antazolinhydrochlorid in wasserfreier Essigsäure gegen Kristallviolett bestimmt werden.

Die Ph.Eur schreibt als Methode für Procainhydrochlorid die Bestimmung des primären aromatischen Stickstoffs vor.

In wasserfreier Essigsäure benötigten - ohne Freisetzen der Stickstoffbasen - alle untersuchten Halogenide stickstoffhaltiger Basen (mit Ausnahme des Chininhydrochlorids) in verschiedenen Konzentrationen nur etwa 1,0 ml Perchlor- oder Trifluormethansulfonsäurelösung, um den Farbwechsel des Kristallvioletts herbeizuführen. Bei der Titration von Chininhydrochlorid war der Umschlagspunkt erreicht, wenn die Verbindung zu etwa 50 % neutralisiert, d.h. einer der beiden funktionellen Stickstoffe protoniert war.

Wenn jedoch Acetanhydrid in einer Mischung mit Essigsäure verwendet wurde, nahm der Titer z.B. in einer 1 : 1 Mischung, rasch zu und die mittleren Gehaltsprozente, die sich für einige einsäurige Basenhalogenide einstellten, bewegten sich zwischen 95 und 99 %. Abb. 1 zeigt die potentiometrischen Titrationskurven des Phenothiazinderivats Chlorpromazinhydrochlorid in verschiedenen Lösungsmitteln bei Verwendung von Trifluormethansulfon- und Perchlorsäure. Sowohl Form der Titrationskurven als auch Größe der Potentialänderungen an den Endpunkten waren in allen Lösungsmitteln, mit beiden

Maßlösungen, beinahe identisch. Quantitative Resultate wurden mit beiden Titriermitteln unter Verwendung von Quecksilber(II)-acetat erzielt : in wasserfreier Essigsäure (Kurven E und $\bar{E}$), in einem Gemisch aus 1 Teil Essigsäure und 1 Teil Acetanhydrid (Kurven D und $\bar{D}$) und in Acetanhydrid (Kurven C und $\bar{C}$). Auch ohne Verwendung von Quecksilber(II)-acetat ergaben sich in Acetanhydrid (Kurven B und $\bar{B}$) quantitative Resultate. In Essigsäure-Acetanhydrid (1 : 1) ohne Quecksilber(II)-acetat ergaben sich die Kurven A und $\bar{A}$, die den Titrationen mit Trifluormethansulfon- bzw. Perchlorsäure entsprechen. Der mittlere prozentuale Gehalt betrug für Kurve A 97,70 und für Kurve $\bar{A}$ 97,04. Diese niedrigen Resultate deuten auf eine unvollständige Austauschreaktion in dieser Lösungsmittelmischung hin.

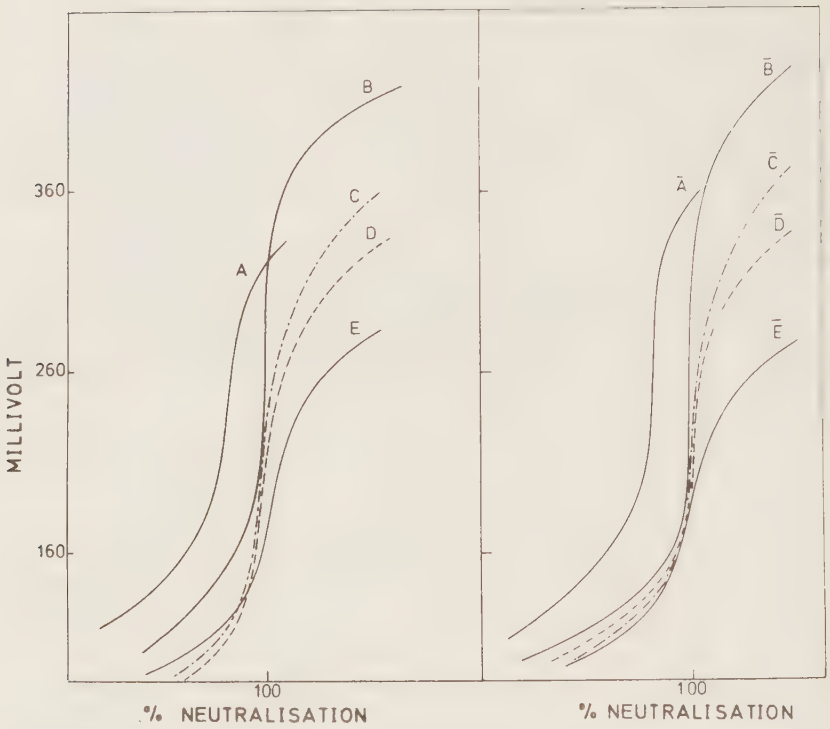


Abb. 1: Die potentiometrische Titration von Chlorpromazinhydrochlorid in verschiedenen Lösungsmitteln

A, B, C, D und E mit 0,1 N Trifluormethansulfonsäurelösung; $\bar{A}$, $\bar{B}$, $\bar{C}$, $\bar{D}$ und $\bar{E}$ mit 0,1 N Perchlorsäurelösung. A und $\bar{A}$ in Essigsäure-Acetanhydrid 1:1 Mischung ohne Quecksilber(II)-acetat; B und $\bar{B}$ Acetanhydrid ohne Quecksilber(II)-acetat; C und $\bar{C}$ Acetanhydrid und Quecksilber(II)-acetat; D und $\bar{D}$ Essigsäure-Acetanhydrid 1:1 Mischung und Quecksilber(II)-acetat; E und $\bar{E}$ (USP XIX) wasserfreie Essigsäure und Quecksilber(II)-acetat.

Im Verlauf der Titration trat in allen Fällen (außer in Acetanhydrid) ein roter Farbton auf, wenn Perchlorsäure mit Quecksilber(II)-acetat verwendet wurde, und am Endpunkt war die Lösung tiefrot gefärbt. Andererseits zeigte sich dieser Farbton nicht bei Titrationen, die mit Trifluormethansulfonsäure durchgeführt wurden. In diesem Fall trat die rote Farbe erst nach Überschreiten des Endpunktes auf. Während der Titration wurde am Eintropfpunkt des Titriermittels ein blaßgelber Farbton sichtbar, der aber nach Umrühren schnell wieder verschwand. Es wurde nachgewiesen, daß die bei der Oxidation der Phenothiazinderivate entstehende Rotfärbung auf der Bildung freier Semichinon-Radikale beruht, die durch Ausbildung vieler mesomerer Grenzstrukturen stabilisiert werden[12]. Aus diesem Grund verwendet die USP XIX bei der wasserfreien Titration des Chlorpromazinhydrochlorids nicht die visuelle, sondern die potentiometrische Endpunktsanzeige, während nach der Ph.Eur die wasserfreie Essigsäure durch Aceton und der Kristallviolett-Indikator durch eine gesättigte Lösung von Methylorange in Aceton ersetzt wird.

Kristallviolett ist hauptsächlich für Titrationen im sauren Milieu, Methylorange vor allem für Titrationen im neutralen Lösungsmittel geeignet.

Aufgrund ihrer nichtoxidierenden Eigenschaft besitzt die Trifluormethansulfonsäure zur Bestimmung von Phenothiazinderivaten in wasserfreier Essigsäure bei visueller Endpunktsanzeige mit Kristallviolett gegenüber der Perchlorsäure den Vorzug. Die Tabellen 1 - 3 (vgl. S.81-86) zeigen die Resultate der visuellen Titration der Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in wasserfreier Essigsäure, Essigsäure-Acetanhydrid bzw. Aceton mit beiden Titriermitteln. Als Indikator in saurem Milieu wurde Kristallviolett, und für Titrationen, die in Aceton durchgeführt wurden, Methylorange verwendet. Bei beiden Maßlösungen wurden scharfe Farbwechsel an den Umschlagspunkten beobachtet. Kristallviolett änderte seine Farbe von Violett nach Blau und Methylorange von Gelb nach Rot.

Papaverinhydrochlorid, Chininhydrochlorid, Antazolinhydrochlorid, Diphenhydraminhydrochlorid, Buclizindihydrochlorid und Homatropinhydrobromid wurden in wasserfreier Essigsäure titriert (Tab. 1, S. 81), während Procainhydrochlorid, Tetracainhydrochlorid und das quartäre Ammoniumbromid Neostigmin in einer Essigsäure-Acetanhydrid-Mischung bestimmt wurden (Tab. 2, S.84 Die Phenothiazinhydrochloride Chlorpromazin, Promethazin und Thioridazin und das sekundäre Amin Ephedrinhydrochlorid wurden in Aceton titriert (Tab. 3, S.86).

Die Ergebnisse der visuellen Titration zeigen, daß Perchlor- und Trifluormethansulfonsäure in diesen drei Systemen vergleichbare Titriermittel darstellen. Jedoch ist die erzielte Reproduzierbarkeit bei der Titration von Antazolinhydrochlorid und Buclizindihydrochlorid mit Trifluormethansulfonsäure bei Anzeige der Umschlagspunkte durch Kristallviolett etwas besser als bei Verwendung von Perchlorsäure (vgl. Tab. 1, S. 81). Ebenso wird bei den Titrationen von Tetracainhydrochlorid und Ephedrinhydrochlorid mit Trifluormethansulfonsäure eine höhere Reproduzierbarkeit erreicht (vgl. Tab. 2 und 3, S.84 bzw. 86). Das quartäre Ammoniumsalz Neostigminbromid kann mit Trifluormethansulfonsäure in einer Mischung aus Essigsäure-Acetanhydrid unter Verwendung des Indikators Kristallviolett nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode erfolgreich titriert werden. Die Titrationen besitzen fast dieselbe Genauigkeit wie die der Ph.Eur-Methode (vgl. Tab. 2, S.84).
Tab. 4, S. 88 und die Abbildungen 2 und 3 zeigen die Ergebnisse der potentiometrischen Titration von neun verschiedenen Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in wasserfreier Essigsäure nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode. Die Kurven (Abb. 3) veranschaulichen, daß sich Trifluormethansulfonsäure in diesem Milieu wie eine sehr starke Säure verhält. Die Größe des Potentialsprungs und der Höchstwert des Quotienten dE/dV (Verhältnis des Potentials zum Volumen des Titriermittels) sind fast mit denen identisch, die mit Perchlorsäure erzielt werden (Abb. 2).

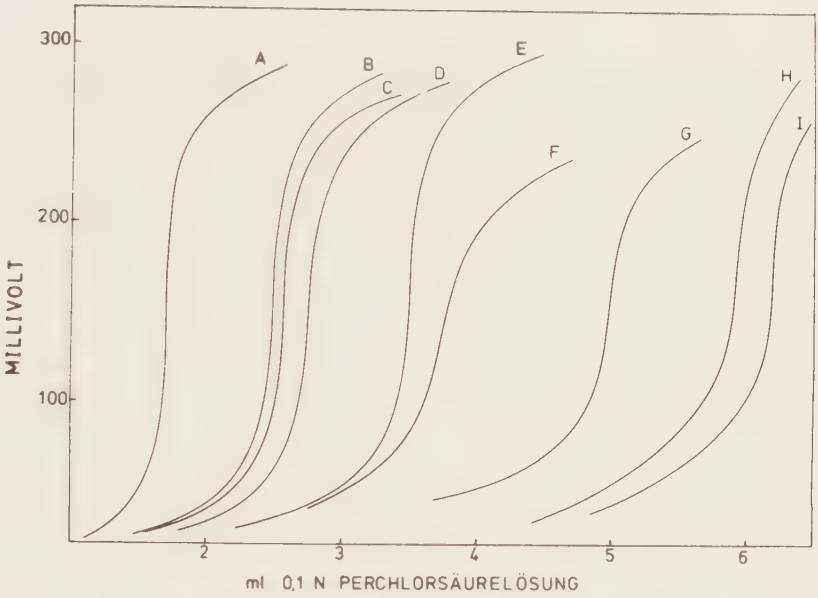


Abb. 2: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in wasserfreier Essigsäure mit Perchlorsäure nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode

A, Neostigminbromid; B, Diphenhydraminhydrochlorid; C, Homatropinhydrobromid; D, Antazolinhydrochlorid; E, Papaverinhydrochlorid; F, Chlorpromazinhydrochlorid; G, Ephedrinhydrochlorid; H, Buclizindihydrochlorid; I, Chininhydrochlorid

Die Tab. 5, S. 89 und die Abb. 4 zeigen die Ergebnisse der potentiometrischen Titration von Tetracainhydrochlorid und Procainhydrochlorid in Essigsäure-Acetanhydrid-Mischung.

Bei der Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen hängt die Form der potentiometrischen Kurven und daher auch

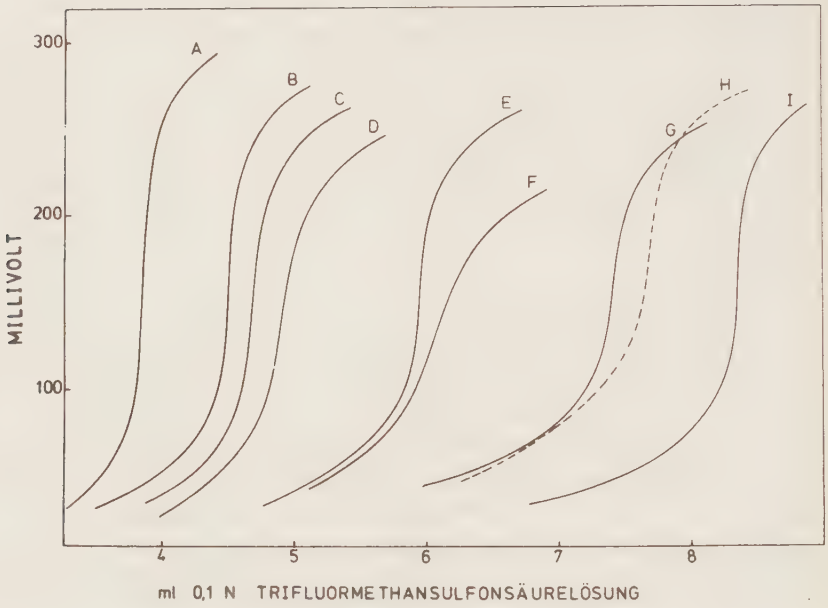


Abb. 3: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in wasserfreier Essigsäure mit Trifluormethansulfonsäure nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode.

A, Neostigminbromid; B, Homatropinhydrobromid; C, Diphenhydraminhydrochlorid; D, Antazolinhydrochlorid; E, Papaverinhydrochlorid; F, Chlorpromazinhydrochlorid; G, Ephedrinhydrochlorid; H, Buclizindihydrochlorid; I, Chininhydrochlorid

die Schärfe des Indikator-Farbumschlags von der verwendeten Elektrode, vom Lösungsmittel, von der Maßlösung und von der Basenstärke der titrierten Verbindung ab. Wird eine starke oder mittelstarke stickstoffhaltige Base durch die Reaktion

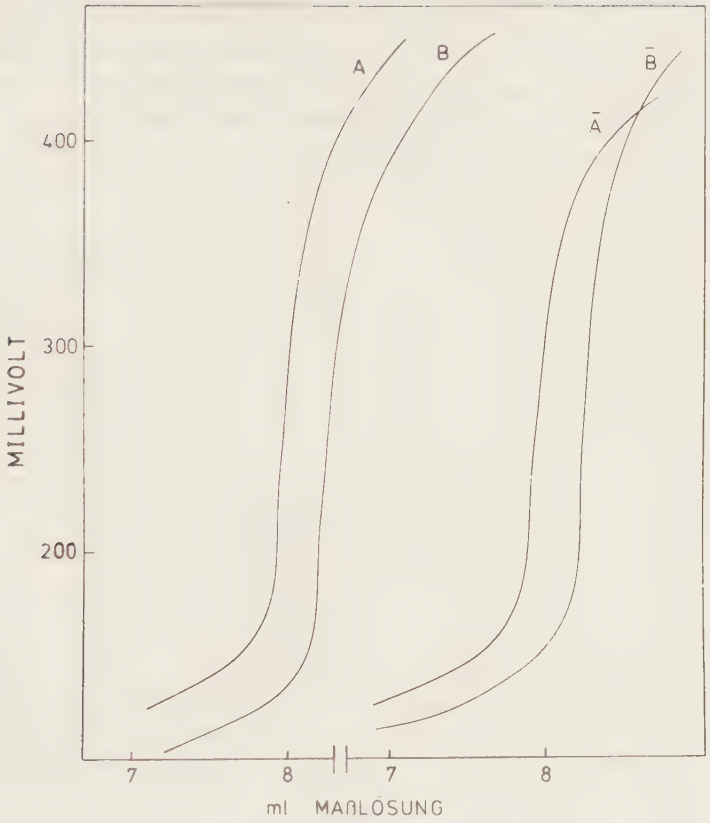


Abb. 4: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in Essigsäure-Acetanhydrid nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode

A und B mit Trifluormethansulfonsäurelösung;
$\bar{A}$ und $\bar{B}$ mit Perchlorsäurelösung. A und $\bar{A}$ Tetracainhydrochlorid; B und $\bar{B}$ Procainhydrochlorid.

mit Quecksilber(II)-acetat freigesetzt, so bildet sich ein Basen-Acetat, und mit Perchlor- bzw. Trifluormethansulfonsäure wird dann das Acetation titriert.

Gleichgültig ob wasserfreie Essigsäure, ob eine Mischung aus Essigsäure und Acetanhydrid oder ob Aceton als Medium verwendet wird, die Basenstärken werden scheinbar nivelliert. Daher sind die gemessenen Maximalwerte des Potentialsprungs in der Gegend des Endpunktes mit beiden Titriermitteln für jede der titrierten Verbindungen fast identisch.

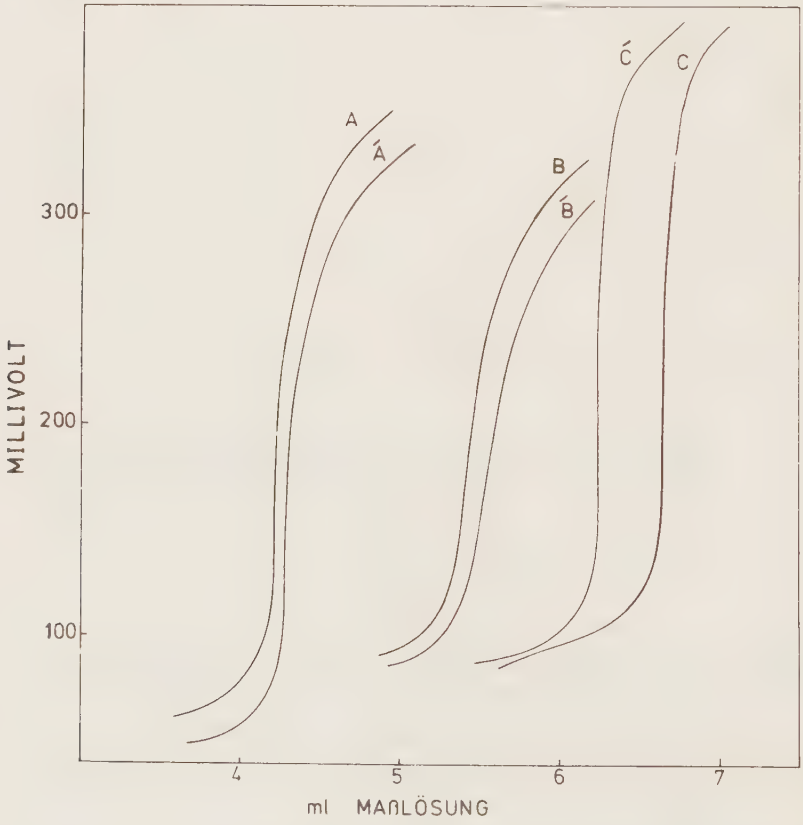


Abb. 5: Die potentiometrische Titration von Phenothiazinderivaten in Aceton nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode.

A, B und C mit 0,1 N Trifluormethansulfonsäurelösung; A`, B`und C`mit 0,1 N Perchlorsäurelösung. A und A`, Chlorpromazinhydrochlorid; B und B`, Thioridazinhydrochlorid; C und C`, Promethazinhydrochlorid.

Tab. 6, S. 90 und Abb. 5 zeigen die Ergebnisse der potentiometrischen Titration von Phenothiazinderivaten in Aceton. Beide Titriermittel erbrachten fast identische Titrationskurven für jede der titrierten Verbindungen. Das gleiche gilt für die Titration in Acetanhydrid (vgl. Abb. 6 und Tab. 7, S. 91).

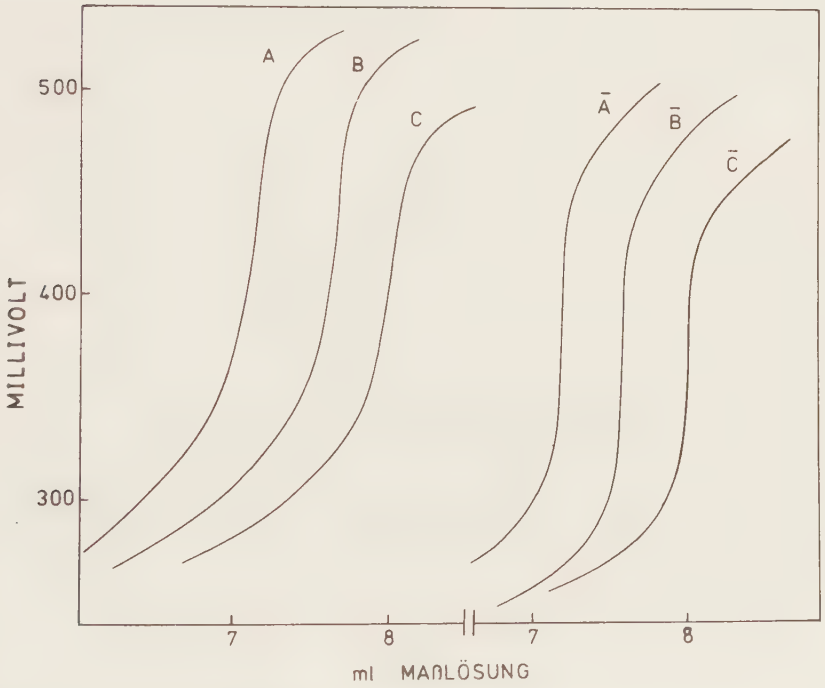


Abb. 6: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in Acetanhydrid
A, B und C mit Trifluormethansulfonsäurelösung; Ā, B̄ und C̄ mit Perchlorsäurelösung. A und Ā Chlorpromazinhydrochlorid; B und B̄ Promethazinhydrochlorid; C und C̄ Thioridazinhydrochlorid.

3. Die Bestimmung von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen mit Silberperchlorat und Silbertrifluormethansulfonat

In der vorliegenden Arbeit wurde eine direkte wasserfreie Titrationsmethode zur Bestimmung von Halogenidsalzen von pharmazeutisch gebräuchlichen Stickstoffbasen entwickelt. Die theoretische Grundlage beruht auf der Umsetzung des Basenhalogenids mit Silberperchlorat oder -trifluormethansulfonat zu Basenperchlorat bzw. -trifluormethansulfonat und zu unlöslichem Silberhalogenid:

$$BH^{+}X^{-} + AgClO_4 \rightleftharpoons AgX\downarrow + BH^{+}ClO_4^{-}$$

Der Potentialsprung mit Silberperchlorat in Essigsäure ist, wie Kurve D in Abb. 7 zeigt, schlecht definierbar und der Farbumschlag von Kristallviolett nicht immer zu erkennen. Dies besserte sich bei Zugabe von Acetanhydrid zum Lösungsmittel merklich (vgl. Kurven A - C).

Die visuelle Bestimmung des Umschlagspunktes wird durch ein plötzliches und vollständiges Zusammenfallen des ausgefällten Silberhalogenids charakterisiert, und es kann ein scharfer Farbwechsel des Indikators (Kristallviolett) in der klaren obenstehenden Schicht der Lösung beobachtet werden. Der Indikator schlägt von Violett nach Blau und in einigen Fällen nach Grün um.

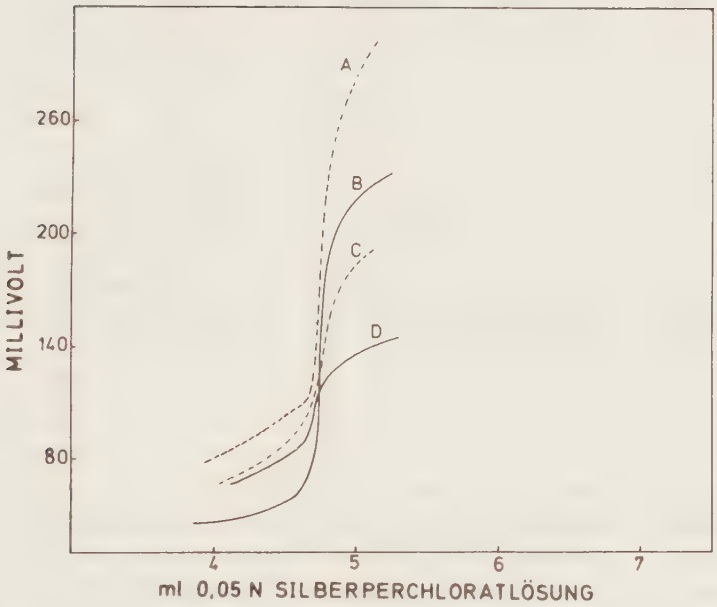


Abb. 7: Die Auswirkung von Acetanhydrid auf die Titrationskurven des Diphenhydraminhydrochlorids.

A, Acetanhydrid; B, Essigsäure-Acetanhydrid 1:1; C, Essigsäure-Acetanhydrid 5:1; D, Essigsäure.

3.1. Die Bedeutung von Acetanhydrid als Lösungsmittel

Essigsäure besitzt eine Autoprotolysekonstante von $3,5 \times 10^{-14}$ (25° C), eine Dielektrizitätskonstante von 6,13 (20° C), eine spezifische Leitfähigkeit von etwa $6,0 \times 10^{-9}$ mho (abhängig von der Reinheit) und kommt als Dimeres vor. Acetanhydrid besitzt im Vergleich dazu eine höhere Dielektrizitätskonstante (20,5 bei 25° C), eine höhere spezifische Leitfähigkeit ($1,94 \times 10^{-7}$ mho bei 25° C) und kommt nicht als Dimer vor. Die relativ hohe Leitfähigkeit des Acetanhydrid deutet auf eine leichte Autoprotolyse hin, die CH_3CO^+ und CH_3COO^- Ionen hervorbringt[13]. Diese Überlegung erklärt im Zusammenhang mit einer Vielfalt von weiteren experimentellen Beobachtungen die Existenz der Reaktion (1)[13,14].

$$(CH_3CO)_2O \rightleftharpoons (CH_3CO)^+ + CH_3COO^- \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (1)$$

Die Eigendissoziationskonstante wurde mit 3×10^{-15} bei 20° C angegeben[15]. Im Gegensatz dazu stützt das Austauschexperiment von Evans und Mitarb.[16] die Dissoziationsreaktion nicht. Jedoch wurden zur Stützung des obigen Gleichgewichts Reaktionen untersucht, die saure und basische Ionen beinhalten, welche für das Lösungsmittel spezifisch sind, wie z.B. die Säure-Base Neutralisationsreaktionen, die Solvatbildung und die Solvolysereaktionen[17]. Nach der Lösungsmittel-Theorie[18] sind im Einklang mit dem obigen Dissoziations-Schema Verbindungen, welche Acetyl-Kation bilden, Säureanaloga (z.B. Acetylchlorid) und Verbindungen, welche Acetationen freisetzen, Basenanaloga (z.B. Natriumacetat). Es wurde gezeigt, daß Acetylverbindungen und Metallacetate die Konzentration dieser Ionen erhöhen, wobei die ersteren als Solvosäuren und die letzteren als Solvobasen wirken. Acetylchlorid in Acetanhydrid kann als Säure mit einer Natriumacetatlösung in Essigsäure titriert werden[19].

$$CH_3COCl + CH_3COO^-Na^+ \longrightarrow NaCl + (CH_3CO)_2O\,. \quad \ldots\ldots\ldots (2)$$

oder

$$CH_3COCl + (CH_3CO)_2O \longrightarrow (CH_3CO)_3O^+ + Cl^- \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (3)$$

und

$$(CH_3CO)_3O^+ + CH_3COO^- \longrightarrow 2\,(CH_3CO)_2O \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (4)$$

Die Ergebnisse der Messungen der Leitfähigkeit in Acetanhydrid bewiesen, daß Lewis-Säuren sich wie Solvosäuren verhalten, da die gebildeten Solvate mit dem Lösungsmittel ionisieren und die Konzentration der Acetyliumionen, entsprechend der folgenden Gleichung, erhöhen[16].

$$(CH_3CO)_2O + L \longrightarrow (CH_3CO)_2O\,L \rightleftharpoons (CH_3CO)^+ + (CH_3COO.L)^- \quad \ldots(5)$$

Dabei kann L das Chloridsalz des Eisens(III), Aluminiums(III) und Antimons(III) oder Antimons(V) sein. Die Friedel Crafts-Acylierung entspricht diesem Reaktionsverlauf. Es bildet sich primär ein Acyl-Kation, das den Benzolkern elektrophil angreift[20]. Ebenfalls wurde festgestellt, daß organische Basen sich wie Solvobasen verhalten, da sie nach der Bindung mit dem Lösungsmittel die Konzentration der Acetationen erhöhen[17].

$$(CH_3CO)_2O + B \longrightarrow (CH_3CO)_2O.B \rightleftharpoons (CH_3CO.B)^+ + CH_3COO^- \quad \ldots(6)$$

B steht für Basen wie Pyridin, Chinolin, -Pikolin oder Dimethylanilin. Die ebenfalls untersuchten Säure-Basen-Neutralisationsreaktionen zwischen diesen Solvosäuren und Solvobasen mit Hilfe eines Indikators z.B. Kristallviolett, sowie die untersuchten potentiometrischen Titrationskurven, haben die oben erwähnte Eigendissoziation des Acetanhydrids weiter bestätigt[17].

Diese Auffassung ist ebenfalls hilfreich für die Interpretation gewisser experimenteller Ergebnisse, die man bei der Titration schwacher Basen[21], Amide[21] und Halogenide stickstoffhaltiger Basen[2] erhielt.

Bei der potentiometrischen Titration schwacher Basen wie z.B. Coffein, wird der Potentialsprung im Endpunkt durch Zugabe von Acetanhydrid verschärft. Dies dürfte eher auf die Erhöhung der Ionenaktivität der Perchlorsäure zurückzuführen sein als auf den wasserentziehenden Effekt des Anhydrids. In wasserfreier Essigsäure ist die saure Verbindung $CH_3COOH_2^+ClO_4^-$, und unter diesen Bedingungen können

sehr schwache Basen nicht titriert werden. Die beobachtete Verschärfung des Potentialsprungs durch Zugabe von Acetanhydrid wird der neu gebildeten sauren Verbindung zugeschrieben. In einem Essigsäure-Acetanhydrid-Medium können dreierlei Arten von Ionen existieren, die sich als Säuren verhalten[13,15,23-26], die Existenz einer vierten Ionenart mit saurem Charakter ist in reinem Acetanhydrid möglich[19].

1. Acetatacidium-Ion	$CH_3COOH_2^+$	Donorsäure
2. Acetanhydridium-Ion	$(CH_3CO)_2OH^+$	Donorsäure
3. Acetylium-Ion	$(CH_3CO)^+$	Akzeptorsäure
4. Acetyloxonium-Ion	$(CH_3CO)_3O^+$	Akzeptorsäure

Je höher die Konzentration an Acetanhydrid ist, desto höher ist die Konzentration des Acetylium-Ions, und je höher die Konzentration an Essigsäure ist, desto höher ist die Konzentration des Acetatacidium-Ions (Gl. 7 und 8).

$$CH_3COOH_2^+ + (CH_3CO)_2O \rightleftharpoons (CH_3CO)_2OH^+ + CH_3COOH \quad \ldots\ldots\ldots (7)$$

$$(CH_3CO)_2OH^+ \rightleftharpoons (CH_3CO)^+ + CH_3COOH \quad \ldots\ldots\ldots (8)$$

Die Reihenfolge ihrer Säurestärke ist[22]:

$$(CH_3CO)^+ > (CH_3CO)_2OH^+ > CH_3COOH_2^+$$

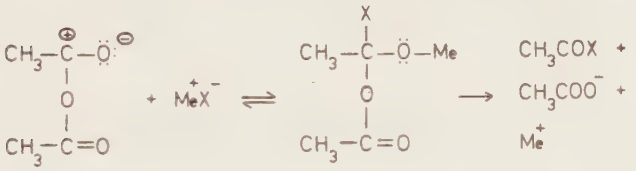
Für die Titration eines Säureamids kann die "over-all" Säure-Base-Reaktion als die Lewis'sche Säure-Base-Auffassung angesehen werden[22].

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2 + CH_3CO^+ClO_4^- \rightleftharpoons R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2.CH_3CO^+ClO_4^- \quad \ldots\ldots\ldots (9)$$

Die Reaktion zwischen Acetanhydrid und einem Metallhalogenid führt zu Acetylhalogenid und dem Acetat des Metalls[27].

$$(CH_3CO)^+ + CH_3COO^- + Me^+X^- \rightleftharpoons CH_3COX + CH_3COOMe \quad \ldots\ldots\ldots (10)$$

Wahrscheinlich spielt sich zwischen dem Metallion des Halogenids und der Carbonylgruppe des Acetanhydrids eine Additionsreaktion ab, der ein nucleophiler Angriff des Halogenidions folgt[23]:



$$\ldots\ldots\ldots (11)$$

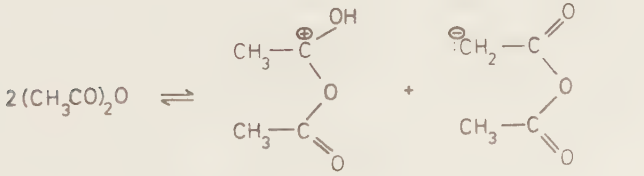
Ömböly und Derzsi[2] hielten an diesem Dissoziationsschema des Acetanhydrids fest. Sie erklärten den Reaktionsmechanismus zwischen einigen Phenothiazinhydrochloriden (BH^+Cl^-) und Acetanhydrid bei der Säure-Base-Reaktion wie folgt:

$$BHCl + (CH_3CO)_2O \rightleftharpoons BH^+ + CH_3COO^- + CH_3COCl \quad \ldots\ldots\ldots (12)$$

$$CH_3COO^- + CH_3COOH_2^+ \rightleftharpoons 2\,CH_3COOH \quad \ldots\ldots\ldots (13)$$

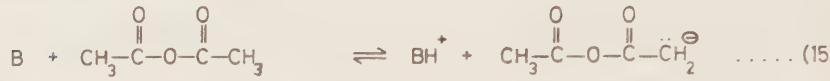
Das Basehydrochlorid wird also in Baseacetat und Acetylchlorid übergeführt, das Chloridion wird dadurch entstört.

Eine Reihe von Experimenten gestattet jedoch die Schlußfolgerung, daß das Acetanhydrid entweder als Protonen-Donator oder wie in der Perkin-Reaktion als Carbanionen-Donator reagieren kann[28]. Die Eigenionisation des Acetanhydrids ist in diesem Falle[23]:



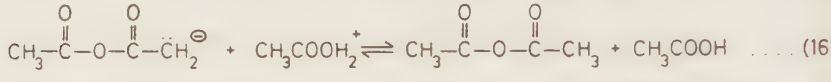
$$\ldots\ldots\ldots (14)$$

Reiss[23] hält dieses Dissoziationsschema für richtig und schlägt vor, daß eine Neutralbase (B) mit Acetanhydrid folgendermaßen reagiert:



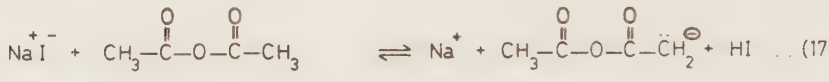
$$B + CH_3-C(=O)-O-C(=O)-CH_3 \rightleftharpoons BH^+ + CH_3-C(=O)-O-C(=O)-\ddot{C}H_2^{\ominus} \quad \ldots\ldots (15)$$

Die eigentliche Neutralisationsreaktion ist dann:

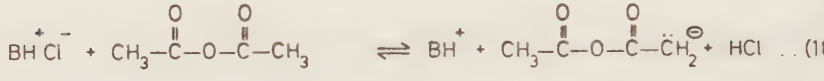


$$CH_3-C(=O)-O-C(=O)-\ddot{C}H_2^{\ominus} + CH_3COOH_2^+ \rightleftharpoons CH_3-C(=O)-O-C(=O)-CH_3 + CH_3COOH \quad \ldots\ldots (16)$$

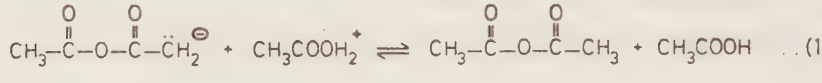
Für die Titration eines Salzes, z.B. NaI oder BH^+Cl^-, gilt dann:



$$Na^+I^- + CH_3-C(=O)-O-C(=O)-CH_3 \rightleftharpoons Na^+ + CH_3-C(=O)-O-C(=O)-\ddot{C}H_2^{\ominus} + HI \quad \ldots (17)$$



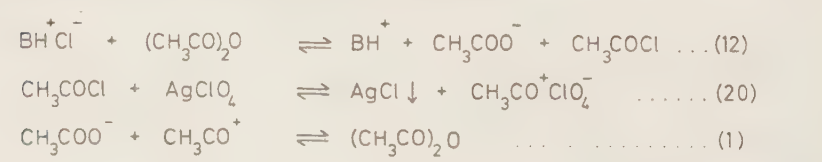
$$BH^+Cl^- + CH_3-C(=O)-O-C(=O)-CH_3 \rightleftharpoons BH^+ + CH_3-C(=O)-O-C(=O)-\ddot{C}H_2^{\ominus} + HCl \quad \ldots (18)$$



$$CH_3-C(=O)-O-C(=O)-\ddot{C}H_2^{\ominus} + CH_3COOH_2^+ \rightleftharpoons CH_3-C(=O)-O-C(=O)-CH_3 + CH_3COOH \quad \ldots (19)$$

Die Reaktionsgleichungen (12) und (18) bieten eine theoretische Grundlage für die Titration von Basenhalogeniden mit Silberperchlorat in acetanhydridhaltigem Medium.
Die Reaktion in Acetanhydrid führt entweder zur Bildung von Acetylhalogenid oder zu der entsprechenden Halogensäure. In beiden Fällen entsteht mit Silberperchlorat eine stark saure Verbindung ($CH_3CO^+ClO_4^-$ bzw. $CH_3COOH_2^+ClO_4^-$).

Ausgehend von der Annahme, daß Acetanhydrid in Acetat- und Acetyliumionen dissoziiert, könnten zwischen Silberperchlorat und einem nicht acetylierbaren Halogenid stickstoffhaltiger Base die folgenden Reaktionen ablaufen:

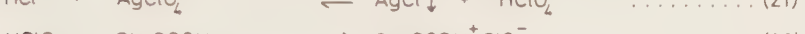


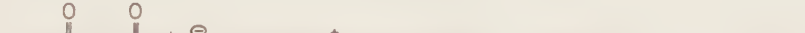
$$BH^+Cl^- + (CH_3CO)_2O \rightleftharpoons BH^+ + CH_3COO^- + CH_3COCl \quad \ldots (12)$$

$$CH_3COCl + AgClO_4 \rightleftharpoons AgCl\downarrow + CH_3CO^+ClO_4^- \quad \ldots\ldots (20)$$

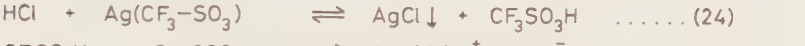
$$CH_3COO^- + CH_3CO^+ \rightleftharpoons (CH_3CO)_2O \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (1)$$

Bezüglich der Dissoziation nach Gl. 14 wären folgende Reaktionen denkbar:





Silbertrifluormethansulfonat müßte analog reagieren:



Die Reaktionen verlaufen quantitativ, da das gebildete Silberhalogenid im Lösungsmittelgemisch unlöslich ist und leicht ausfällt. Die Stabilitätskonstanten der Silberhalogenide sind größer als die eines jeden Silber-Stickstoffbase-Komplexes, der im Verlauf der Titration unter diesen Reaktionsbedingungen gebildet werden könnte. Aus diesem Grund werden die Möglichkeiten von Nebenreaktionen ausgeschlossen.

Die Tatsache, daß Acetanhydrid in den Reaktionsmechanismus eingreift, wird durch eine thermometrische Titration bewiesen. α-Methylstyrol erweist sich als geeignetes polymerisierbares Lösungsmittel, wenn es in Verbindung mit Perchlorsäure in wasserfreier Essigsäure als Titriermittel für die thermometrische Bestimmung organischer Basen und Alkaloidsalze[29] verwendet wird. Seine säurekatalysierte (kationische) Polymerisation wird zur Anzeige des Endpunktes benutzt. Die Temperatur am Endpunkt übersteigt 30°, wenn 0,1 N Perchlorsäurelösung verwendet wird[30]. Im Gegensatz zur Perchlorsäure stellt Chlorwasserstoff keinen Katalysator für die kationische Polymerisation dar und bewirkt aus diesem Grund keine Endpunktsanzeige[29].

In einer Mischung aus α-Methylstyrol und wasserfreier Essigsäure wurde bei der Titration von Basenhalogeniden mit Silbersalzlösungen kein Temperaturanstieg beobachtet. Im Gegensatz dazu lieferten diese Verbindungen sowohl in Acetanhydrid, als auch in Essigsäure-Acetanhydrid-Mischungen, Enthalpogramme mit äußerst scharfen Endpunkten. Abb. 8 zeigt die thermometrische Titrationskurve von 0,2 m mol Diphenhydraminhydrochlorid titriert mit 0,1 N Silberperchloratlösung in Gegenwart von Acetanhydrid.

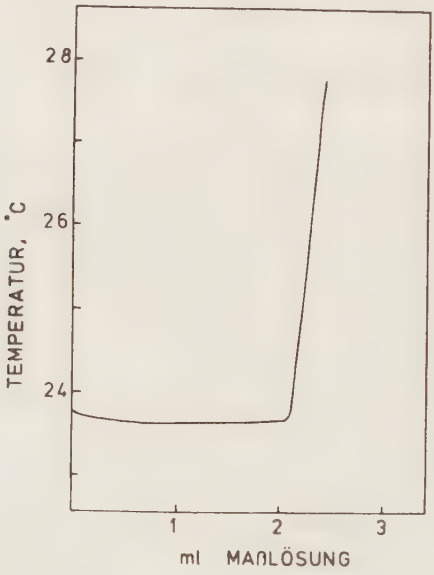


Abb. 8: Die thermometrische Titrationskurve des Diphenhydraminhydrochlorids in Acetanhydrid-α-Methylstyrol-Mischung mit Silberperchlorat-Maßlösung

Silbertrifluormethansulfonat vernielt sich in ähnlicher Weise wie Silberperchlorat.

Die Ergebnisse der thermometrischen Titration stimmen mit denen der potentiometrischen Titration überein.
Man muß daher den Schluß ziehen, daß entweder nach Gl. 20 Acetylperchlorat oder nach Gl. 21 Perchlorsäure gebildet werden und somit Acetanhydrid über Gl. 12 oder Gl. 18 in den Reaktionsmechanismus eingreift, da in einem acetanhydridfreien Lösungsmittel kein Temperaturanstieg registriert wird.
Zur Klärung der Frage, ob bei diesem Reaktionsmechanismus Acetyliumionen (Gl. 12) nach der Acetat-Acetylium-Theorie oder Halogensäuren (Gl. 18) nach der Carbaniontheorie von Reiss[23] gebildet werden, wurde Diphenhydraminhydrochlorid in verschiedenen Konzentrationen (0,1 bis 0,6 m mol) in 20 - 30 ml Acetanhydrid (138 - 39° C/745 Torr) gelöst und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit über eine 10 cm Vigreux-Kolonne destilliert. Beim Erwärmen wurde die Lösung allmählich gelb und begann bei etwa 137° überzugehen. Es wurden farblose Fraktionen von jeweils 5 ml destilliert, die einen positiven Chloridnachweis ergaben. Sie sollten deshalb neben Acetanhydrid Acetylchlorid oder Chlorwasserstoff enthalten. Diese konnten in Acetanhydrid mit einer Maßlösung aus Natriumacetat in wasserfreier Essigsäure unter Verwendung von Dimethylaminoazobenzol als Indikator titriert werden.

$$CH_3COCl + Na(CH_3COO) \rightleftharpoons NaCl\downarrow + (CH_3CO)_2O \quad ....(2)$$

$$HCl + Na(CH_3COO) \rightleftharpoons NaCl\downarrow + CH_3COOH \quad ....(26)$$

Der weiße kristalline Niederschlag, der sich bei der Titration gebildet hatte, wurde abfiltriert, mit einem organischen Lösungsmittel ausgewaschen und als Natriumchlorid identifiziert. Aufgrund des sehr langsamen Reaktionsgleichgewichts war es unmöglich, reproduzierbare Resultate zu erzielen. Aus dem gleichen Grund konnten auch potentiometrische Titrationen so nicht durchgeführt werden. Wurde dagegen die Destillationsfraktion in

50 ml eines 1:1-Gemisches von Diethylether und Chlorbenzol, das 2-3 ml Methanol enthielt, gelöst und mit 0,1 N N-Tripropylaminlösung in Chlorbenzol titriert, so registrierte man einen scharfen (150 mV/ml) Potentialsprung, der ohne Methanolzusatz unterblieb:

$$CH_3COCl + CH_3OH \rightleftharpoons CH_3COOCH_3 + HCl \quad \ldots\ldots (27)$$

$$HCl + (pro.)_3N \rightleftharpoons (pro.)_3NH^+Cl^- \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (28)$$

Dieses Experiment wie auch die IR-Spektroskopie beweist das Vorliegen von Acetylchlorid.

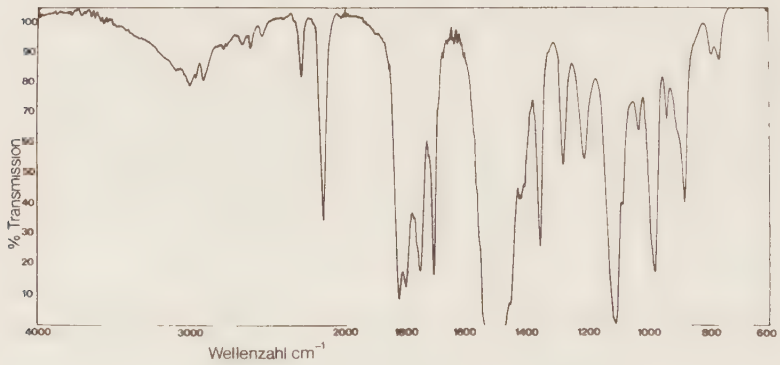


Abb. 9: IR-Spektrum des Destillationsprodukts von Diphenhydraminhydrochlorid und Acetanhydrid in Schwefelkohlenstoff

Zur IR-spektroskopischen Messung wurde die Probe durch zweimaliges Fraktionieren konzentriert.
Abb. 9 zeigt das IR-Spektrum einer 5proz. Lösung in Schwefelkohlenstoff. Das starke Absorptionsband bei 1790 cm^{-1} entspricht den charakteristischen C=O Schwingungen eines gesättigten Säurechlorids COCl. Die beiden starken Bande bei

1815 und 1745 cm^{-1} stellen die Carbonylabsorption eines gesättigten Säureanhydrids -CO-O-CO- dar. Die Banden zwischen 2400-2100 und 1600-1400 cm^{-1} beziehen sich auf das Lösungsmittel, 1700 cm^{-1} ist der freien Essigsäure zuzuordnen.

Der Nachweis des Acetylchlorids in den Destillationsprodukten des Diphenhydraminhydrochlorids in Acetanhydrid beweist nicht notwendigerweise die Existenz der Reaktion 12, da Chlorwasserstoff auch mit Acetanhydrid zu Acetylchlorid und Essigsäure reagieren kann[31, 32].

$$(CH_3CO)_2O + HCl \rightleftharpoons CH_3COCl + CH_3COOH \quad \ldots . (29)$$

Abb. 10 zeigt das IR-Spektrum des mit Chlorwasserstoff bei Raumtemperatur gesättigten Acetanhydrid in Schwefelkohlenstoff und Abb. 11 das IR-Spektrum einer Mischung aus Acetanhydrid und Acetylchlorid im gleichen Lösungsmittel. Diese beiden IR-Spektren, sowie das der Destillationsfraktion des Diphenhydraminhydrochlorids (Abb. 9), besitzen alle die gleiche Anzahl und Lage von Absorptionsbanden. Sie sind identisch und zeigen wegen der Absorptionsbande bei 1790 cm^{-1} die Anwesenheit von Acetylchlorid in allen drei Fällen auf.

Für den weiteren Verlauf des Reaktionsmechanismuses sind die Ergebnisse der potentiometrischen Titration von Papaverin in wasserfreier Essigsäure und in Acetanhydrid von Bedeutung. Chlorwasserstoff verhält sich in Acetanhydrid (Abb. 12, Kurven B und C) anders als in Essigsäure wie eine sehr schwache Säure.

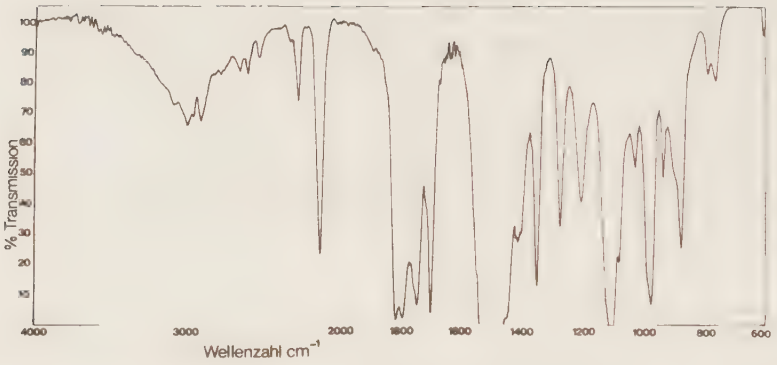


Abb. 10: IR-Spektrum des mit Chlorwasserstoff bei Raumtemperatur gesättigten Acetanhydrids in Schwefelkohlenstoff

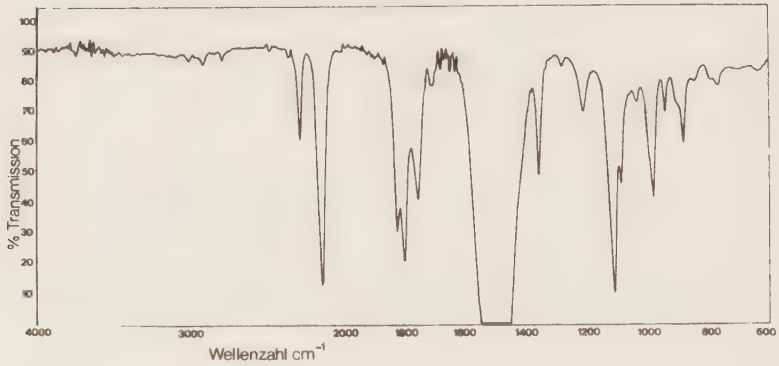


Abb. 11: IR-Spektrum der Acetanhydrid-Acetylchlorid-Mischung in Schwefelkohlenstoff

Abb. 12 zeigt den Verlauf der Titrationskurven von Papaverin mit Chlorwasserstoff in Essigsäure und in Acetanhydrid.

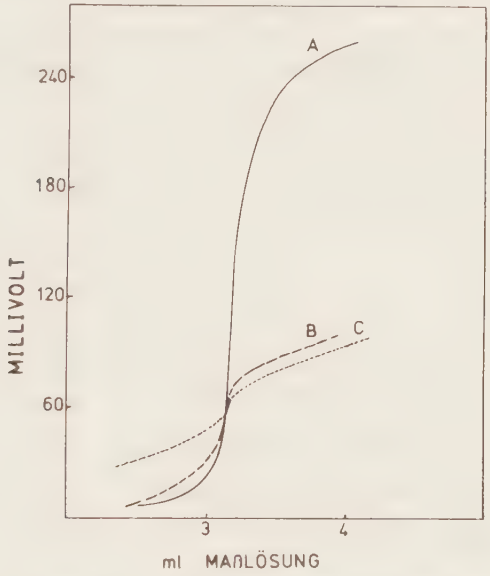


Abb. 12: Die relative "Acidität" von Chlorwasserstoff in wasserfreier Essigsäure und in Acetanhydrid.

A, Papaverin in wasserfreier Essigsäure, titriert mit HCl im gleichen Lösungsmittel; B, Papaverin in Acetanhydrid, titriert mit HCl in wasserfreier Essigsäure; C, Papaverin in Acetanhydrid, titriert mit HCl in Acetanhydrid

Ohne Acetanhydridzusatz entstehen aus Chlorwasserstoff und Essigsäure Acetatacidiumionen, welche einen großen Potentialsprung bewirken (Kurve A):

$$HCl + CH_3COOH \rightleftharpoons CH_3COOH_2^+ Cl^- \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (30)$$

$$\text{Papaverin} + CH_3COOH_2^+ Cl^- \rightleftharpoons \text{Papaverin HCl} + CH_3COOH \quad \ldots (31)$$

In Gegenwart von Acetanhydrid bildet sich das schwache saure Acetylchlorid (Gl 29) und der Kurvenverlauf ist flacher (Kurve B und C).

Für den eigentlichen Reaktionsmechanismus der Säure-Basen-Reaktion von Halogeniden in acetanhydridhaltigem Lösungsmittel bedeutet dies, daß aus Acetylchlorid erst das wesentlich stärker saure Acetylperchlorat mit Hilfe von Silberperchlorat gebildet werden muß, welches die Basenacetate unter Bildung von Basenperchlorat und undissoziiertem Acetanhydrid neutralisiert (Gl. 1).

In dieser Hinsicht ist der von uns vorgeschlagene Reaktionsmechanismus, der auf den Überlegungen von Ömböly und Derzsi[2)] beruht, als zufriedenstellend anzusehen:

$$BH^+Cl^- + (CH_3CO)_2O \rightleftharpoons BH^+ + CH_3COO^- + CH_3COCl \quad \ldots\ldots (12)$$

$$CH_3COCl + AgClO_4 \rightleftharpoons AgCl\downarrow + CH_3CO^+ClO_4^- \quad \ldots\ldots\ldots (20)$$

$$CH_3COO^- + (CH_3CO)^+ \rightleftharpoons (CH_3CO)_2O \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (1)$$

Die Verwendung der von Reiss[23)] formulierten Carbaniontheorie stellt dagegen nach unseren Untersuchungen eine unbefriedigende umständliche Erklärung dar. Wie wir dargestellt haben,

$$BH^+Cl^- + (CH_3CO)_2O \rightleftharpoons BH^+ + {}^{\ominus}\!:\!CH_2\text{-}CO\text{-}O\text{-}CO\text{-}CH_3 + HCl \quad \ldots\ldots (18)$$

$$HCl + (CH_3CO)_2 \rightleftharpoons CH_3COCl + CH_3COOH \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (29)$$

$$CH_3COCl + AgClO_4 \rightleftharpoons AgCl\downarrow + CH_3CO^+ClO_4^- \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (20)$$

$$BH^+ + {}^{\ominus}\!:\!CH_2\text{-}CO\text{-}O\text{-}CO\text{-}CH_3 + CH_3CO^+ClO_4^- \rightleftharpoons$$

$$BH^+ClO_4^- + CH_3CO\text{-}O\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_3 \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (32)$$

setzt sich die eventuell nach Gl. 18 gebildete Halogensäure mit Acetanhydrid zu Acetylchlorid un Essigsäure (Gl. 29) um.

Aus Acetylchlorid und Silberperchlorat entsteht wie im vorherigen Reaktionsmechanismus Silberhalogenid und Acetylperchlorat (Gl. 20). Letzteres muß nunmehr das Carbanion des Acetanhydrids neutralisieren. Statt Acetanhydrid entsteht das Mischanhydrid von Essigsäure und Acetessigsäure.

3.2. Die Titration in Essigsäure-Acetanhydrid (Methode A)

Die Bestimmung von Basenhalogeniden mit Silberperchlorat bzw. -trifluormethansulfonat (Silberperchlorat- bzw. Silbertrifluormethansulfonat-Methode) wurde in einer Essigsäure-Acetanhydrid 1 : 1 Mischung (Methode A) sowohl mit visueller, als auch mit potentiometrischer Endpunktsanzeige durchgeführt. Mit dieser Methode konnten die Hydrochloride von Papaverin, Antazolin, Diphenhydramin, Procain, Chlorpromazin, Promethazin und Thioridazin bestimmt werden. Auch die Titrationen von Buclizindihydrochlorid, Homatropinhydrobromid und Neostigminbromid lieferten gute Ergebnisse. Die Anwesenheit des Acetanhydrids im Lösungsmittelgemisch stört die Bestimmung nicht, da die titrierten basischen Aminogruppen dieser Verbindungen nicht acetylierbar sind.

Tab. 8, S.94 zeigt die Ergebnisse der visuellen Titration mit 0,05 N essigsauren Lösungen von Silberperchlorat und Silbertrifluormethansulfonat in Gegenwart von Kristallviolett. Die Phenothiazinhydrochloride Chlorpromazin, Promethazin und Thioridazin sind erfolgreich titriert worden. Es wurden während des Titrationsverlaufes keine störenden rotgefärbten Oxidationsprodukte festgestellt. Der Indikator schlägt am Endpunkt scharf von Violett nach Grün um.

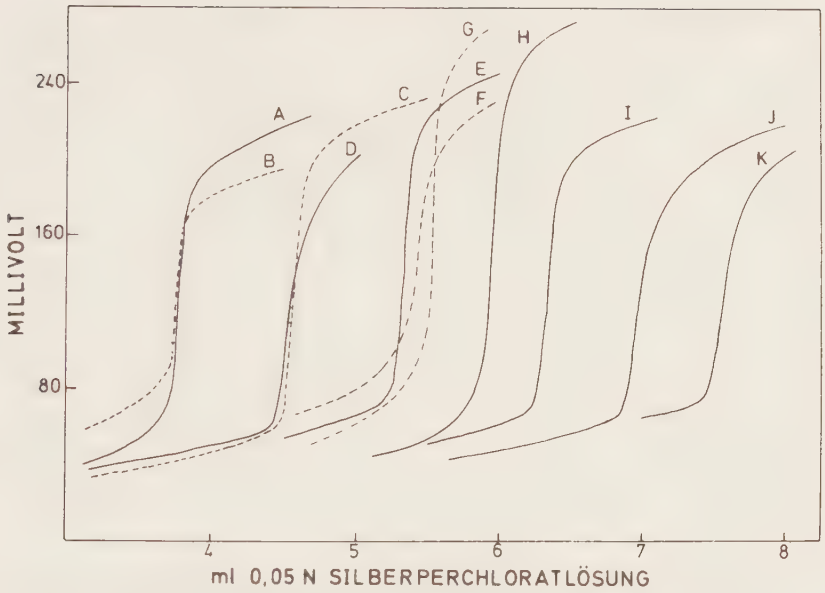


Abb. 13: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in einer Essigsäure-Acetanhydrid-Mischung unter Anwendung der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode

A, Neostigminbromid; B, Homatropinhydrobromid; C, Diphenhydraminhydrochlorid; D, Papaverinhydrochlorid; E, Chlorpromazinhydrochlorid; F, Buclizindihydrochlorid; G, Promethazinhydrochlorid; H, Thioridazinhydrochlorid; I, Antazolinhydrochlorid; J, Procainhydrochlorid; K, Tetracainhydrochlorid

Die Ergebnisse der potentiometrischen Titration werden in Tab. 9 und in den Abbildungen 13 und 14 dargestellt, wobei 0,05 N essigsaure Lösungen von Silberperchlorat in der ersteren und Silbertrifluormethansulfonat in der letzteren Abbildung verwendet wurden.

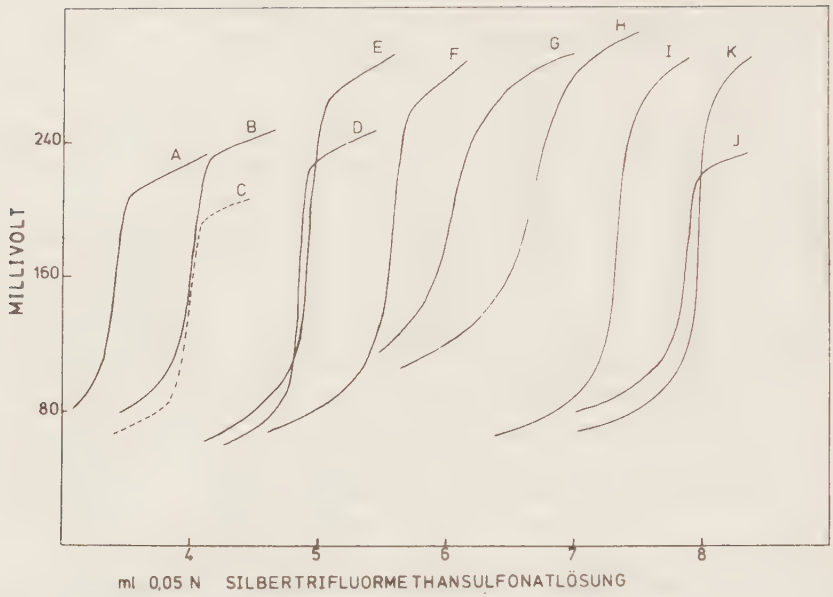


Abb. 14: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in einer Essigsäure-Acetanhydrid-Mischung unter Anwendung der vorgeschlagenen Silbertrifluormethansulfonat-Methode

A, Homatropinhydrobromid; B, Neostigminbromid; C, Buclizindihydrochlorid; D, Papaverinhydrochlorid; E, Diphenhydraminhydrochlorid; F, Chlorpromazinhydrochlorid; G, Antazolinhydrochlorid; H, Procainhydrochlorid; I, Thioridazinhydrochlorid; J, Tetracainhydrochlorid; K, Promethazinhydrochlorid

Die vorgeschlagene Silberperchlorat-Methode wurde ebenfalls bei der Bestimmung kleiner Mengen einiger Halogenide stickstoffhaltiger Basen angewendet. Die Ergebnisse der potentiometrischen Titration mit 0,02 N Silberperchloratlösung zeigen Tab. 10, S.98 und Abb. 15.

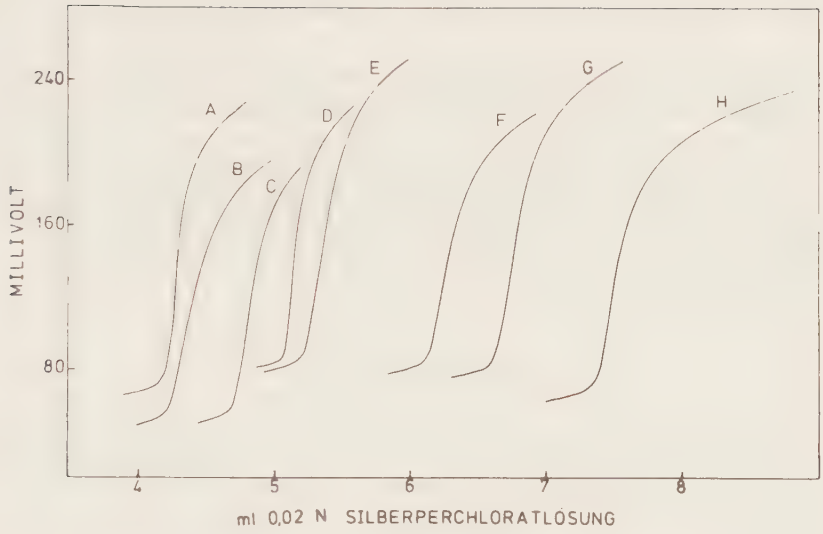


Abb. 15: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in einer Essigsäure-Acetanhydrid-Mischung unter Anwendung der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode

A, Neostigminbromid; B, Papaverinhydrochlorid; C, Chlorpromazinhydrochlorid; D, Homatropinhydrobromid; E, Diphenhydraminhydrochlorid; F, Procainhydrochlorid; G, Antazolinhydrochlorid; H, Tetracainhydrochlorid

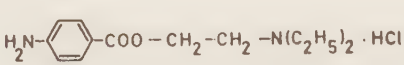
Einer der Hauptnachteile des Acetanhydrids als Lösungsmittel stellt seine Reaktionsfähigkeit mit primären und sekundären Aminen dar. Die resultierenden Säureamide können in der Regel nicht quantitativ erfaßt werden[22].

Das Ausmaß der Acetylierung von Aminen nimmt mit steigender Basizität ab. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Amine in Essigsäure teils als Oniumsalze (R_3NH^+) teils als Amin-Essigsäure-Solvat ($R_3N...CH_3COOH$) in Lösung gehen[33]. Je stärker das Amin ist, um so mehr Oniumsalz wird gebildet, welches als Donorsäure mit dem im Acetylierungsgemisch vorliegenden Acetyl-Kation nicht reagiert, denn das CH_3CO^+ ist eine Akzeptorsäure. Je schwächer das Amin ist, desto mehr

Amin-Essigsäure-Solvate werden gebildet, welche als Donorbase mit dem Acetyl-Kation sehr leicht reagieren.

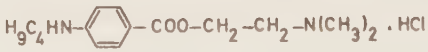
So wird z.B. Ephedrinhydrochlorid in Essigsäure, die bis zu 20 % Acetanhydrid enthält, in der Kälte nicht acetyliert, ist aber in beiden Lösungsmittelkomponenten schlecht löslich und läßt sich nach Methode A nicht titrieren. Vorgeschlagen wird daher Methode B.

Im Vergleich zu Ephedrinhydrochlorid enthält Procainhydrochlorid eine primäre aromatische Aminogruppe und ein tertiäres Stickstoffatom.



Die Acetylierung der primären aromatischen Aminogruppe in Essigsäure-Acetanhydrid stört die Titration mit Silberperchlorat nicht, da der tertiäre Stickstoff die funktionelle basische Gruppe darstellt. Es ist sowohl eine potentiometrische als auch eine visuelle Endpunktsanzeige möglich.

Bei Tetracainhydrochlorid ist die Basizität des aromatischen Stickstoffes durch Einführung einer Alkylgruppe erhöht.



Aus diesem Grund tritt ohne Erhitzen im vorgeschlagenen Lösungsmittel keine quantitative Acetylierung ein und eine visuelle Endpunktsbestimmung wird unscharf. Durch Erhitzen erzielt man ein zu niedriges Ergebnis. Dies liegt daran, daß nach der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode in der Hitze CH_3COCl (vgl. Gl. 12, S. 21) entweicht und deshalb nicht vollständig

erfaßt werden kann. Visuell kann man Tetracainhydrochlorid mit Hilfe von Kristallviolett in Essigsäure-Dioxan mit Perchlorsäure nach Zusatz von Silberperchlorat als Reagens (Methode C) titrieren. Die potentiometrische Bestimmung nach Methode A ist aber auf jeden Fall der Methode C vorzuziehen.

3.3. Titration in wasserfreier Essigsäure (Methode B)

Für alle Halogenide einsäuriger Basen wie z.B. Ephedrinhydrochlorid darf wegen der Acetylierung kein acetanhydridhaltiges Lösungsmittel zugesetzt werden. Man muß daher die Titration in wasserfreier Essigsäure alleine versuchen. Obwohl dann der Potentialsprung nur schlecht definiert werden kann, können trotzdem die Halogenide monosäuriger Stickstoffbasen in Essigsäure gegen Kristallviolett visuell bestimmt werden (vgl. Tab. 12, S. 101). Kristallviolett verhält sich in diesem Fall wohl nicht wie ein Säure-Basen-Indikator. Zu Beginn der Titration ist die Lösung der Halogenide stickstoffhaltiger Basen violett und in Anwesenheit von Ameisensäure blau. Während der Titration wird die Lösung blaßblau und trüb, kurz vor dem Endpunkt jedoch fast farblos bzw. bläulich-grün, während das Silberhalogenid gelb wird. Der Endpunkt ist durch einen scharfen Farbumschlag von fast farblos nach tiefgrün deutlich zu erkennen und der Niederschlag wird weiß. Dies deutet auf eine Rolle des Kristallvioletts als Adsorptionsindikator hin.
Adsorptionsindikatoren sind diejenigen Farbstoffe, die an der Niederschlagsoberfläche durch einen Adsorptionsprozeß eine distinktive Farbe hervorrufen. Als Adsorptionsindikatoren werden meistens saure Farbstoffe verwendet, die allgemein für Titrationen von Anionen mit Ag^+-Ionen bestimmt sind.

Schon 1924 schlugen Fajans und Wolff[34] Rhodamin 6G als Adsorptionsindikator in der umgekehrten Titration vor. Andere basische Farbstoffe sind seitdem: Methyl- und Kristallviolett[35], p-Ethoxychrysoidin[36,37] und Benzolazo-1-naphthylamin[38].
Werden diese Farbstoffe zum Sol von Silberhalogeniden mit Halogenid-Ionenüberschuß hinzugefügt, so findet eine starke Adsorption statt. Je länger der Niederschlag mit einem Überschuß von Halogenidionen in Berührung steht, desto langsamer gibt er beim Hinzufügen eines Überschusses von Ag^+-Ionen den adsorbierten Farbstoff ab. Die unmittelbare Ursache einer

langsamen Erreichung des Gleichgewichts besteht in der Koagulation des Sols. Man darf daher bei Anwesenheit von basischen Indikatoren nicht die Halogenidsalze mit Silbersalz titrieren, sondern muß umgekehrt z.B. in Art einer Rücktitration überschüssiges Silbernitrat mit Halogenidionen bestimmen. Bei der Adsorption geht der Farbstoff unter Farbänderung in die feste Phase über. Die Lösung wird farblos, wenn die Menge des Indikators eine bestimmte Größe nicht überschreitet, die mit der Adsorptionskapazität des entstandenen Sols verbunden ist.
Die Farbumschläge von Kristallviolett in wäßrigem Milieu sind folgende:

Anionen des Titriermittels	Farbe im Überschuß von Ag^+-Ionen Keine Adsorption	Farbe im Überschuß von Halogenid- bzw. SCN^--Ionen. In adsorbiertem Zustand
Cl^-	Lösung: Violett-Blau; in Anwesenheit von H^+-Ionen Grün	Lösung: fast farblos Niederschlag: Rosa
Br^-		
I^-		
SCN^-		Lösung: farblos Niederschlag: Blau

Der Farbumschlag des Kristallvioletts in wäßrigem Milieu kann folgendermaßen erklärt werden:

Während der Titration ist Silberhalogenid bzw. AgSCN positiv geladen. Der basische Indikator kann daher nicht adsorbiert werden. Am Endpunkt wird der Niederschlag negativ geladen und der Indikator dann adsorbiert. Die Lösung bleibt fast farblos und der Niederschlag wird Rosa (Cl^-, Br^-, I^-) oder Blau (SCN^-).

Nach Paneth, Fajans und Mitarb.[39] steigert sich die Adsorbierbarkeit der Ag^+-Ionen wie folgt: AgCl, AgSCN, AgBr, AgI. Daher sind Ag^+-Ionen am schwächsten am Chlorid-Niederschlag adsorbiert. Infolgedessen ist die Adsorption von Kristallviolett nur bei Cl^--Ion Titrationen umkehrbar. Der Farbumschlag des Kristallvioletts in wasserfreier Essigsäure ist folgendermaßen erklärbar:

Zu Beginn der Titration mit Silberperchlorat wird das Kristallviolett an dem negativ geladenen Silberhalogenid adsorbiert. Die violette Lösung wird allmählich während des Titrationsverlaufs farblos und das Silberchlorid Gelb. In wasserfreier Essigsäure reagiert Silberperchlorat mit Kristallviolett schwach sauer, daher entsteht bei einigen Titrationen eine blaß-blaue oder grüne Farbe. Am Endpunkt wird der Niederschlag durch die primäre Adsorption von überschüssigen Silber-Ionen positiv geladen und der Indikator daher desorbiert. Die Lösung ist dann tief grün und der Niederschlag weiß.

3.4. Die Titration unter Zusatz von Silberperchlorat als Reagens (Methode C)

Wie die Tab. 11, S.98 und die Abb. 13 - 15 zeigen, ist es möglich, Tetracainhydrochlorid in Essigsäure-Acetanhydrid mit Silberperchlorat nach Methode A potentiometrisch zu titrieren. Eine visuelle Endpunktsanzeige stößt wegen der unvollständigen Acetylierung - man kann die Lösung wegen Entweichens von CH_3COCl nicht erhitzen - auf Schwierigkeiten. Eine visuelle Methode haben wir in der Titration mit Perchlorsäure nach Silberperchloratzusatz als Reagens unter Verwendung von Essigsäure-Dioxan als Lösungsmittel gefunden (vgl. auch Abb. 16).

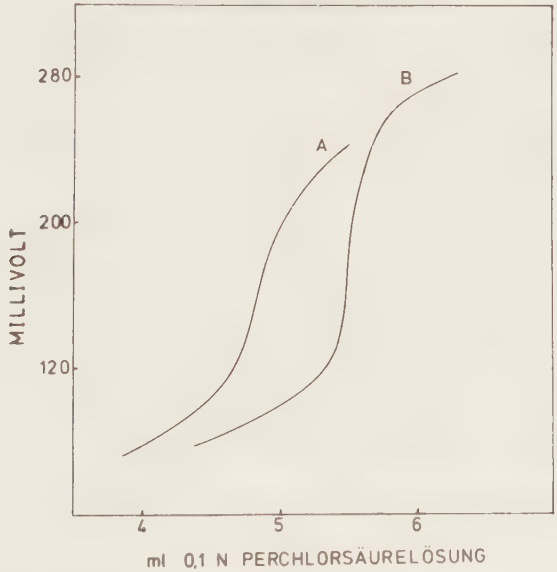


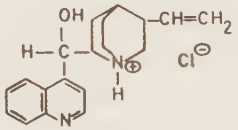
Abb. 16: Die potentiometrische Titration des Tetracainhydrochlorids und des Chininhydrochlorids unter Anwendung von Silberperchlorat-Reagens (Methode C)

A, Tetracainhydrochlorid in wasserfreier Essigsäure-Dioxan 1:1 Mischung; B, Chininhydrochlorid in einer Essigsäure-Acetanhydrid 1:1 Mischung

$$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + AgClO_4 \rightleftharpoons AgCl\downarrow + C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HClO_4$$

$$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HClO_4 + HClO_4 \rightleftharpoons C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot 2H^+ + 2\,ClO_4^-$$

Ähnlich ist es bei Chininhydrochlorid. Vom Titrationsstandpunkt aus gesehen stellt Chininhydrochlorid ebenfalls eine zweisäurige Base dar.



Bei der potentiometrischen Titration in Essigsäure-Acetanhydrid (Methode A) stellte es sich heraus, daß man nur einen schlecht definierten Potentialsprung erhielt, der einen Endpunkt mit relativ hohen Gehaltsprozenten (110 bis 115) anzeigte. Wie bei Tetracainhydrochlorid wird auf Zusatz von 2 % Silberperchloratlösung unter Ausfällung von Silberchlorid das Chininmolekül zu 50 % neutralisiert.

$$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + AgClO_4 \rightleftharpoons AgCl\downarrow + C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HClO_4$$

In einem zweiten Schritt titriert man das zweite basische Stickstoffatom mit Perchlorsäure und bestimmt den Endpunkt entweder visuell (Kristallviolett) oder potentiometrisch.

$$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HClO_4 + HClO_4 \rightleftharpoons C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2H^+ + 2\,ClO_4^-$$

Da der Stickstoff des Chinolinringes zu schwach basisch ist, sollte auf den Zusatz von Acetanhydrid nicht verzichtet werden.

Die Ergebnisse der Titration in Essigsäure-Acetanhydrid 1:1 Mischung werden in Tab. 13, S.102 und Abb. 16, Kurve B, dargestellt. Da Halogenide einsäuriger Basen mit dem Silberperchlorat-Reagens vollständig neutralisiert werden, stören sie die Bestimmung nicht. Ein Vorteil dieser Methode ist, daß man Halogenide von ein- und zweisäurigen Basen im Gemisch wie z.B. Papaverinhydrochlorid und Chininhydrochlorid bestimmen kann (vgl. Tab. 14, S.103). Der Gesamtgehalt des Gemisches kann nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode ermittelt werden.

Abb. 17 zeigt die potentiometrischen Titrationskurven des Chininhydrochlorids sowohl in wasserfreier Essigsäure als auch in Essigsäure-Acetanhydrid-Mischung unter Anwendung von beiden Silbersalzen.

Da Acetanhydrid die Ionen-Aktivität der Perchlorsäure erhöht, ist der Potentialsprung bei der Kurve A bedeutend höher als bei der Kurve $\bar{A}$. Der Grund für die irregulären Titrationskurven B und C, die man bei Anwendung von Silbertrifluormethansulfonat-Reagens in Essigsäure-Acetanhydrid Medien erhält, könnte folgendermaßen erklärt werden:

Wenn Chininhydrochlorid in einem acetanhydridhaltigen Medium gelöst wird, entsteht nach dem vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus Acetylchlorid (vgl. S. 22). Das Mischanhydrid (Acettrifluormethansulfonsäure-anhydrid) wird dann durch Zugabe von Silbertrifluormethansulfonat gebildet.

$$CH_3COCl + Ag(CF_3SO_3) \rightleftharpoons AgCl\downarrow + CH_3\text{-}CO\text{-}O\text{-}SO_2\text{-}CF_3$$

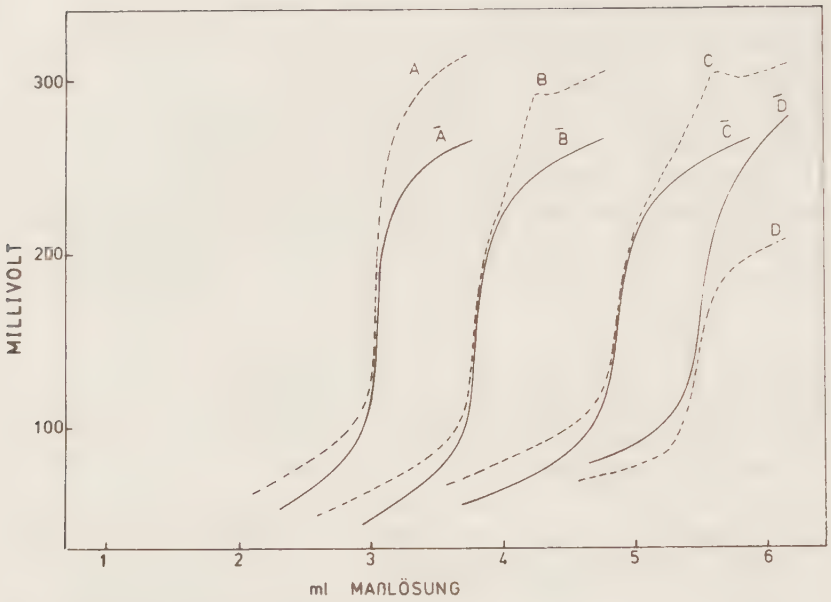


Abb. 17: Die potentiometrische Titration des Chininhydrochlorids durch Anwendung der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode

A, B, C und D in einer Essigsäure-Acetanhydrid 1:1 Mischung; $\bar{A}$, $\bar{B}$, $\bar{C}$ und $\bar{D}$ in wasserfreier Essigsäure. A und $\bar{A}$ mit Silberperchlorat-Reagens und 0,1 N Perchlorsäurelösung als Titriermittel; $\bar{B}$ und B mit Silbertrifluormethansulfonat-Reagens und 0,1 N Perchlorsäure-Maßlösung; C und $\bar{C}$ mit Silbertrifluormethansulfonat-Reagens und 0,1 N Trifluormethansulfonsäure-Maßlösung; D und $\bar{D}$ mit Silberperchlorat-Reagens und 0,1 N Trifluormethansulfonsäure-Maßlösung

Das Acettrifluormethansulfonsäure-anhydrid unterscheidet sich vom Acetyliumperchlorat $(CH_3CO)^+ ClO_4^-$ dadurch, daß es nur in stark saurem Milieu dissoziert. Dieses Mischanhydrid wird als eine ambidente (ambivalente) Base betrachtet, da es entweder an der Carbonyl-Gruppe oder an dem Sulfonylsauerstoffatom protoniert werden kann[40]. Mit zunehmender Acidität wird die Verbindung zuerst an der Carbonyl-Gruppe und dann an der Sulfonyl-Gruppe protoniert, erst dann wird das Acetyliumion gebildet[40].

$$CH_3CO\text{-}O\text{-}SO_2\text{-}CF_3 \quad \overset{(H^+)}{\rightleftharpoons} \quad (CH_3CO)^+ + CF_3SO_3^-$$

Daher wird das freigesetzte Chininmolekül nicht gleichzeitig zu 50 % neutralisiert, sondern erst während der Titration mit entweder Perchlor- oder Trifluormethansulfonsäure. Durch die Titration mit einem der beiden Titriermittel erhöht sich die Acidität des Mediums und ermöglicht dadurch die Bildung des stark sauren Acetyliumions $(CH_3CO)^+$. Infolgedessen werden beide basische Stickstoffatome mehr oder weniger gleichzeitig protoniert, und daher könnte es zu einer irregulären Titrationskurve kommen.

3.5. Statistischer Vergleich mit der Quecksilber(II)-acetat-Methode der Ph.Eur

Die durch die Quecksilber(II)-acetat-Methode mit Perchlorsäure als Titriermittel erhaltenen Resultate (Tab. 1, 2 und 3) und die der vorgeschlagenen Methode mit Silberperchlorat als Titriermittel (Tab. 8, 11, 12 und 13) wurden statistisch verglichen (Tab. 15, S. 107).

Bei Anwendung des Student t-Tests (S. 104) zum Vergleich der beiden mittleren Gehaltsprozenten m_1 und m_2, erwiesen sich die berechneten Werte von t für Papaverinhydrochlorid, Antazolinhydrochlorid, Diphenhydraminhydrochlorid, Procainhydrochlorid, Chlorpromazinhydrochlorid, Thioridazinhydrochlorid, Homatropinhydrobromid, Neostigminbromid, Tetracainhydrochlorid, Ephedrinhydrochlorid und Chininhydrochlorid niedriger als die tabellarischen theoretischen Werte von t bei p=0,05 und dem entsprechenden Freiheitsgrad Ø (Tab. 15, S.107). Daher wird die Null-Hypothese für diese Ergebnisse akzeptiert und die Differenz zwischen den mittleren Gehaltsprozenten ist für jede Verbindung statistisch nicht signifikant.

Ebenso zeigte sich, daß nach dem F-Test die errechneten Werte von F für jede der oben aufgeführten Verbindungen niedriger war als die tabellarischen theoretischen Werte bei p=0,05 und den entsprechenden Freiheitsgraden (Tab. 15, S.107).

Daher erwiesen sich die gewonnenen Ergebnisse für die Bestimmung dieser Verbindungen als ebenso reproduzierbar, wie jene, die durch die Quecksilber(II)-acetat-Methode gewonnen wurden. Hinsichtlich der Genauigkeit ist die vorgeschlagene Silberperchlorat-Methode als ebenso genau wie die Quecksilber(II)-acetat-Methode, wobei der Unterschied zwischen m_1 und m_2 für jede der Verbindungen geringer als 1,C Prozent ist.

Bei der Bestimmung von Promethazinhydrochlorid und Buclizindihydrochlorid stellte es sich heraus, daß der entsprechende Wert von F für jede Verbindung statistisch nicht signifikant war, da er geringer war als der entsprechende theoretische Wert von F bei p=0,05. Daher erwies sich im Hinblick auf den F-Test die vorgeschlagene Silberperchlorat-Methode bei der Bestimmung der betreffenden Verbindungen als ebenso reproduzierbar wie die Quecksilber(II)-acetat-Methode. Nach dem Student t-Test war jedoch der errechnete Wert von t für jede dieser beiden Verbindungen höher als der entsprechende theoretische Wert bei p=0,05 (Tab. 15). Aus diesem Grund wird die Null-Hypothese verworfen. Die durch die Quecksilber(II)-acetat-Methode gewonnenen Ergebnisse, die eine geringe Varianz ergaben, sind möglicherweise zuverlässiger.

Im Hinblick auf die Genauigkeit erwiesen sich die beiden Methoden bei der Bestimmung von Buclizindihydrochlorid mit m=99,37 im Falle der Quecksilber(II)-acetat-Methode, verglichen mit m=100,82 bei der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode, als fast gleich. Die Quecksilber(II)-acetat-Methode ergab bei der Bestimmung von Promethazinhydrochlorid m=100,51, verglichen mit 101,48 bei der vorgeschlagenen Methode, eine größere Genauigkeit.

3.6. Die Bestimmung von Arzneistoffen in Tabletten

Die Reichweite der vorgeschlagenen wasserfreien Silberperchlorat-Methode für Kontrollzwecke sollte durch ihre Anwendung bei der Analyse von Tabletten demonstriert werden. Papaverinhydrochlorid und Chlorpromazinhydrochlorid wurden sowohl aus selbst hergestellten als auch aus im Handel befindlichen Tabletten potentiometrisch in einer Essigsäure-Acetanhydrid 1:1 Mischung mit 0,05 N Silberperchloratlösung (Methode A) titriert.

Die Wirkung von Tabletten-Begleitstoffen auf die direkte Bestimmung des Wirkstoffs wurden von Clair und Chatten[41] untersucht. Sie stellten gesättigte Lösungen aus einigen Trägerstoffen in Chloroform und Essigsäure her und titrierten gleiche Teile mit 0,05 N Perchlorsäurelösung. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, daß fast alle gebräuchlichen Trägerstoffe, die in Essigsäure basisch sind, verschiedene Mengen des Titriermittels verbrauchen und die direkte Bestimmung des Wirkstoffs mehr oder weniger stören. Im Gegensatz zu Perchlorsäure, reagiert Silberperchlorat mit Kristallviolett in Essigsäure-Acetanhydrid schwach sauer (blaugrün). Bei der Bestimmung von Tabletten in Essigsäure-Acetanhydrid mit der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode ändert der Indikator seine Farbe am Umschlagspunkt schleppend. Deswegen ist es ratsam, eine potentiometrische Endpunktsanzeige zu verwenden. Gebräuchliche Trägerstoffe, unlösliche Füllmittel und Gleitmittel wie Lactose, Stärke oder Talcum stören die potentiometrische Titration nicht.

Die Ergebnisse der potentiometrischen Titration von Chlorpromazinhydrochlorid- und Papaverinhydrochlorid-Tabletten werden in Tab. 16, S. 110 und Abb. 18 dargestellt. Es wurde festgestellt, daß das Ansteigen der Konzentration des Acetanhydrids eine verbesserte Titrationskurve (Kurve C, Abb. 18) zur Folge hat.

Tabletten aus Ephedrinhydrochlorid wurden in wasserfreier Essigsäure bestimmt, nachdem man den Wirkstoff in einer kleinen Menge Ameisensäure gelöst hatte (Methode B). In diesem Fall ändert Kristallviolett seine Farbe von Violett nach Blau. Die Titrationsergebnisse werden in Tab. 16, S.110 dargestellt.

Abb. 18: Die potentiometrische Titration von Chlorpromazinhydrochlorid und Papaverinhydrochlorid in Tabletten unter Anwendung der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode (Methode A)

A, B, D und E in einer Essigsäure-Acetanhydrid 1:1 Mischung; C, in einer Essigsäure-Acetanhydrid 1:3 Mischung. A, Papaverinhydrochlorid (40 mg Tabletten); B, Papaverinhydrochlorid (selbst gefertigte Tabletten); C, Chlorpromazinhydrochlorid (selbst gefertigte Tabletten); D, Chlorpromazinhydrochlorid (Megaphen ^{R} 25 mg Tabletten); E, Chlorpromazinhydrochlorid (selbst gefertigte Tabletten)

4. Die Bestimmung von Sulfaten einiger stickstoffhaltiger Basen

Der Ph.Eur und der USP XIX zufolge wird Atropinsulfat in wasserfreier Essigsäure mit Perchlorsäurelösung bis zum Hydrogensulfat-Stadium titriert, wobei der Endpunkt potentiometrisch bestimmt wird. Das DAB 7 beschreibt eine alkalimetrische Methode für die Bestimmung des Schwefelsäuregehalts der Verbindung in einer Ethanol-Chloroform-Mischung, wobei als Titriermittel Natriumhydroxid und als Indikator Phenolphthalein verwendet werden.

4.1. Sulfate von einsäurigen Basen

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, daß einige einsäurige Sulfate der Stickstoffbasen $(B)_2H_2SO_4$ wie z.B. Atropin- und Codeinsulfat mit Silberperchlorat in einem wasserfreien Essigsäuremedium quantitativ nach folgender Reaktionsgleichung, die nicht notwendigerweise dem tatsächlichen Reaktionsmechanismus folgt, reagieren:

$$(B)_2H_2SO_4 + 2\,AgClO_4 \rightleftharpoons Ag_2SO_4\downarrow + 2\,BH^+ClO_4^-$$

Barnes[42] schreibt einer ähnlichen Reaktionsgleichung bei der Bestimmung von Acetylenwasserstoff mit Silberperchlorat in Gegenwart von Schwefelsäure.

$$R{-}C{\equiv}C{-}H + 2\,AgClO_4 \rightarrow R{-}C{\equiv}C{-}Ag.AgClO_4 + HClO_4$$

$$(HOCH_2)_3CNH_2 + H_2SO_4 \rightarrow (HOCH_2)_3CNH_2.H_2SO_4$$

$$(HOCH_2)_3CNH_2.H_2SO_4 + (\text{Überschuss})\ AgClO_4 \rightarrow$$

$$Ag_2SO_4\downarrow + (HOCH_2)_3CNH_2.HClO_4 + HClO_4$$

Bei der Reaktion zwischen Silberperchlorat und Sulfaten stickstoffhaltiger Basen sind die Art des Lösungsmittels und die Titrationsgeschwindigkeit von größter Bedeutung. Abb. 19 stellt die potentiometrische Titration von Atropinsulfat in verschiedenen Lösungsmitteln dar. Bei Zusatz von Dioxan und Acetanhydrid werden die Titrationskurven verbessert.

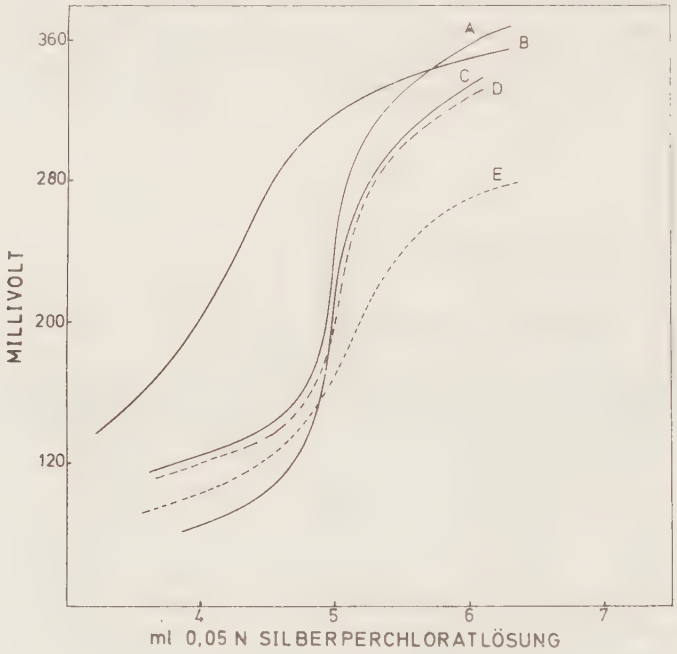


Abb. 19: Die potentiometrische Titration von Atropinsulfat in verschiedenen Lösungsmitteln unter Anwendung der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode

A, Essigsäure-Acetanhydrid-Dioxan 1:1:1; B, Acetanhydrid-Dioxan 1:1; C, Essigsäure-Acetanhydrid-Dioxan 1:4:4; D; wasserfreie Essigsäure-Dioxan 1:1; E, wasserfreie Essigsäure

Andererseits stellt sich bei Abwesenheit von Essigsäure das Reaktionsgleichgewicht nur langsam ein, und die Ergebnisse werden deshalb erniedrigt (Kurve B). Man kann daher konstatieren, daß eine Essigsäure-Acetanhydrid-Dioxan (1:4:4)-Mischung das geeignetste Lösungsmittel für die vorgeschlagene Methode darstellt. Die Titrationsgeschwindigkeit darf 1 ml/2 min nicht übersteigen, da man sonst zu niedrige Resultate erhält. An den Punkten der maximalen Potentialänderung bei den Kurven A, C, D und E wurde ein scharfer Farbwechsel des Kristallviolett-Indikators beobachtet. In Acetanhydrid-Dioxan 1:1 (Kurve B) zeigte der Indikator immer noch seine violette basische Farbe, was auf eine unvollständige Neutralisationsreaktion hindeutet.

Tab. 17, S. 112 zeigt die Ergebnisse der visuellen Titration von Atropin- und Codeinsulfat in einer Essigsäure-Acetanhydrid-Dioxan (1:4:4)-Mischung, Tab. 18, S. 112 und Abb. 20 die Ergebnisse der potentiometrischen Titration bei einer Titrationsgeschwindigkeit von 1 ml/4 min.

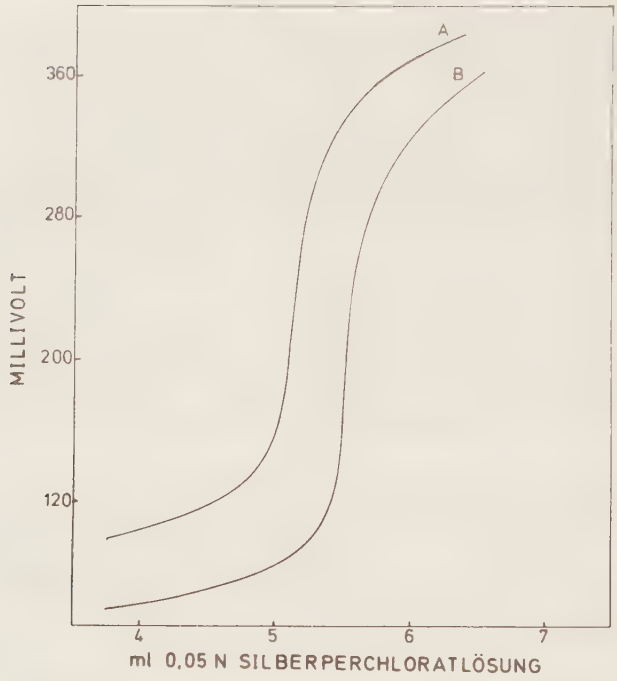


Abb. 20: Die potentiometrische Titration von Alkaloidsulfaten in einer Essigsäure-Acetanhydrid-Dioxan (1:4:4)-Mischung unter Anwendung der Silberperchlorat-Methode (Titrationsgeschwindigkeit 1 ml/4 min
A, Codeinsulfat; B, Atropinsulfat

Die mittleren Gehaltsprozente (p=0,05) von Atropin- bzw. Codeinsulfat bei Anwendung der vorgeschlagenen Methode betrugen 99,59 ± 0,59 und 100,13 ± 0,72 verglichen mit 99,39 ± 0,47 bzw. 100,70 ± 0,52, wenn die Titration in wasserfreier Essigsäure unter Verwendung von Perchlorsäure als Titriermittel durchgeführt wurde (Tab. 19, S. 114).

4.2. Chinin- und Chinidinsulfat

Die Sulfate von den zweisäurigen Basen Chinin und Chinidin lassen sich ebensowenig wie ihre Hydrochloride direkt mit Silberperchloratlösung titrieren. Durch Bariumperchlorat als Reagens wird Bariumsulfat ausgefällt und die Base zur Hälfte als Perchlorat neutralisiert.

$$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 + Ba(ClO_4)_2 \rightleftharpoons BaSO_4 \downarrow + C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2H^+ + 2\,ClO_4^- + C_{20}H_{24}N_2O_2 \quad ..(1)$$

Die andere freigesetzte Hälfte des Alkaloids kann dann mit essigsaurer Perchlorsäure titriert werden. Da das überschüssige Bariumperchlorat ein neutrales Salz ist, stört es die Titration nicht.

$$C_{20}H_{24}N_2O_2 + 2\,HClO_4 \rightleftharpoons C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2H^+ + 2\,ClO_4^- \quad ..(2)$$

Nach der Reaktionsstöchiometrie (Gl. 1 und 2) verbraucht jedes mol Alkaloidsulfat 2 mol Perchlorsäure.

Die potentiometrischen Titrationskurven des Chininsulfats in verschiedenen Lösungsmitteln unter Anwendung der vorgeschlagenen Methode werden in Abb. 21 dargestellt. Unter Zusatz von Dioxan wird eine deutliche Verbesserung der Titrationskurven (Kurven A und B, im Vergleich dazu Kurve D) erzielt, und der visuelle Umschlagspunkt ist ebenfalls schärfer.

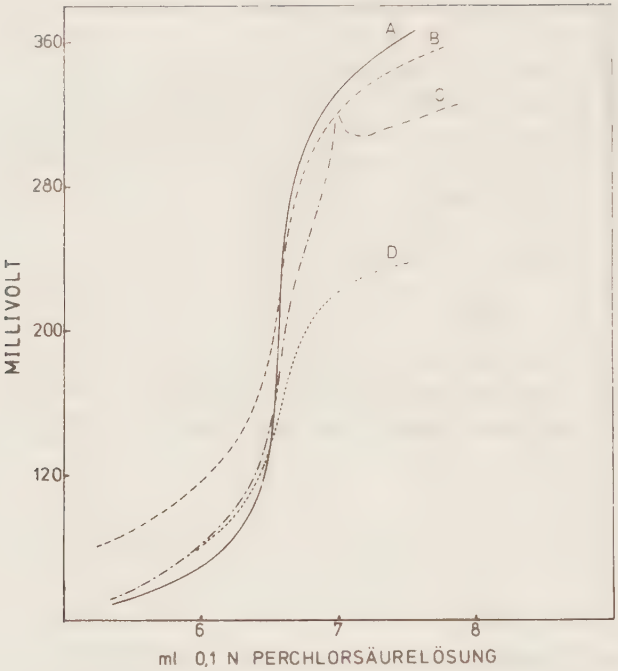


Abb. 21: Die potentiometrischen Titrationskurven des Chininsulfats in verschiedenen Lösungsmitteln unter Verwendung der vorgeschlagenen Bariumperchlorat-Methode
A, wasserfreie Essigsäure-Dioxan 1:2; B, wasserfreie Essigsäure-Dioxan 1:1; C, Essigsäure-Acetanhydrid 1:1; D, wasserfreie Essigsäure

In all diesen Fällen erwies sich, daß der Farbumschlag des Kristallvioletts von Violett nach Blau mit den Potentialsprüngen zusammenfiel. In einer Essigsäure-Acetanhydrid 1:1-Mischung erhält man eine irreguläre Titrationskurve, die noch eine doppelte Inflextion aufweist (Kurve C).

Die Ergebnisse der potentiometrischen Titration in einer wasserfreien Essigsäure-Dioxan 1:2-Mischung werden in Tab. 22, S. 117 und Abb. 22 dargestellt.

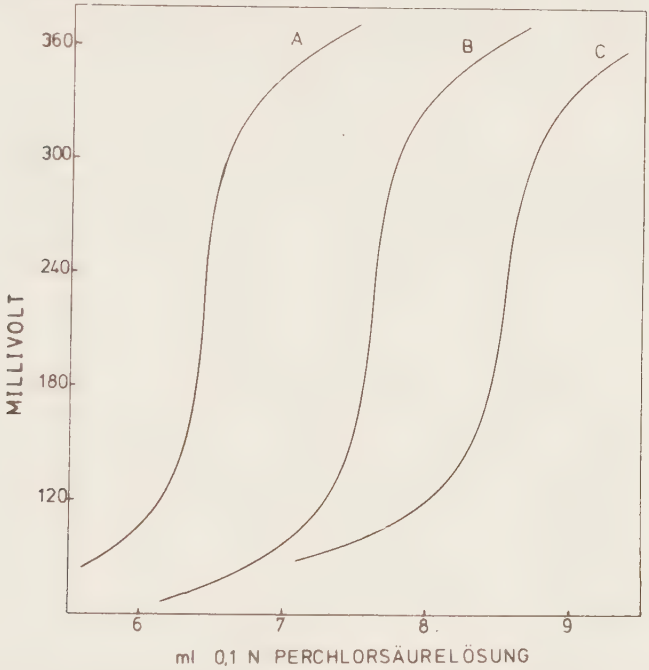


Abb. 22: Die potentiometrische Titration von Chinin- und Chinidinsulfat in einer wasserfreien Essigsäure-Dioxan 1:2-Mischung unter Verwendung von Bariumperchlorat-Reagens

A, Chininsulfat; B, Chinidinsulfat; C, Chinidinsulfat-Tabletten (Quinicardine® 200 mg)

Diese Methode wurde bei der Bestimmung von Proben aus Sulfatsalzen des Chinins und des Chinidins in reiner Form, sowie bei Chinidinsulfat-Tabletten angewandt. Die Ergebnisse der Titration sind in Tab. 21, S. 117 aufgeführt.

Die mittleren Gehaltsprozente (p=0,05) von Chininsulfat, Chinidinsulfat und Chinidinsulfat-Tabletten (Quinicardine® 200 mg) betrugen 100,20 ± 0,83; 99,39 ± 0,47 bzw. 96,58 ± 0,41 im Vergleich dazu 100,73 ± 0,25; 100,71 ± 0,39 bzw. 98,27 ± 0,47 bei Anwendung der BP 1973 Methode (vgl. Tab. 19, S. 114 und Abb. 23).

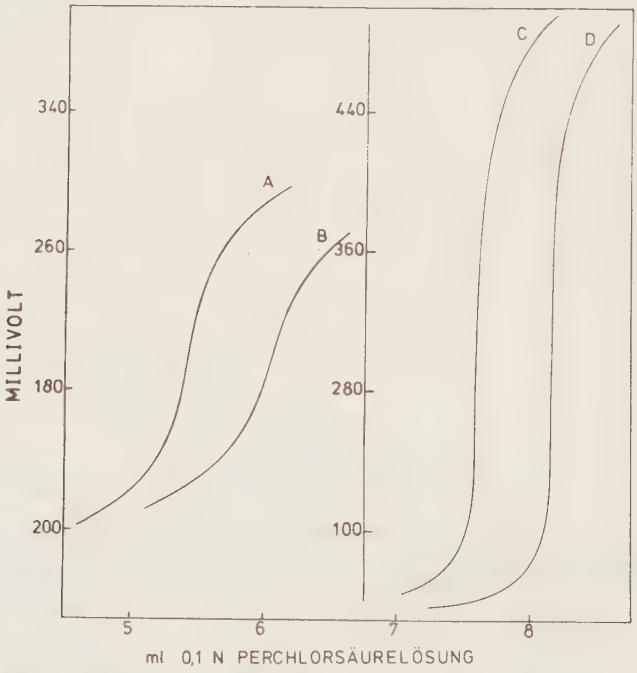


Abb. 23: Die potentiometrische Titration von Sulfaten stickstoffhaltiger Basen

A, Atropinsulfat in wasserfreier Essigsäure;

B, Codeinsulfat in wasserfreier Essigsäure;

C, Chininsulfat in Acetanhydrid;

D, Chinidinsulfat in Acetanhydrid

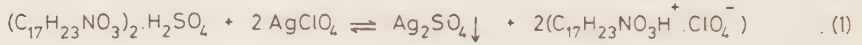
Die Anwesenheit von Sulfaten einsäuriger, stickstoffhaltiger Basen $(B)_2H_2SO_4$ wie z.B. Atropin- und Codeinsulfat stört die Bestimmung nicht, da sie durch das Bariumperchlorat-Reagens vollkommen neutralisiert werden.

$$(B)_2H_2SO_4 + Ba(ClO_4)_2 \rightleftharpoons BaSO_4\downarrow + BH^+ ClO_4^-$$

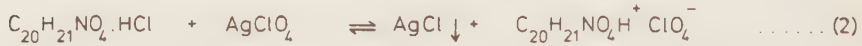
Die Tabelle 23, S. 118 zeigt die Ergebnisse der Titration von Chininsulfat in Gegenwart von verschiedenen Konzentrationen von Atropinsulfat.

4.3. Sulfate neben Halogensalzen

In wasserfreier Essigsäure reagieren Atropinsulfat und Papaverinhydrochlorid mit Silberperchlorat stöchiometrisch nach der folgenden Gleichung:



$$(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4 + 2\,AgClO_4 \rightleftharpoons Ag_2SO_4\downarrow + 2(C_{17}H_{23}NO_3H^+.ClO_4^-) \quad \ldots (1)$$



$$C_{20}H_{21}NO_4.HCl + AgClO_4 \rightleftharpoons AgCl\downarrow + C_{20}H_{21}NO_4H^+ ClO_4^- \quad \ldots (2)$$

Man erhält in wasserfreier Essigsäure eine Titrationskurve mit zwei Potentialsprüngen (Abb. 24).

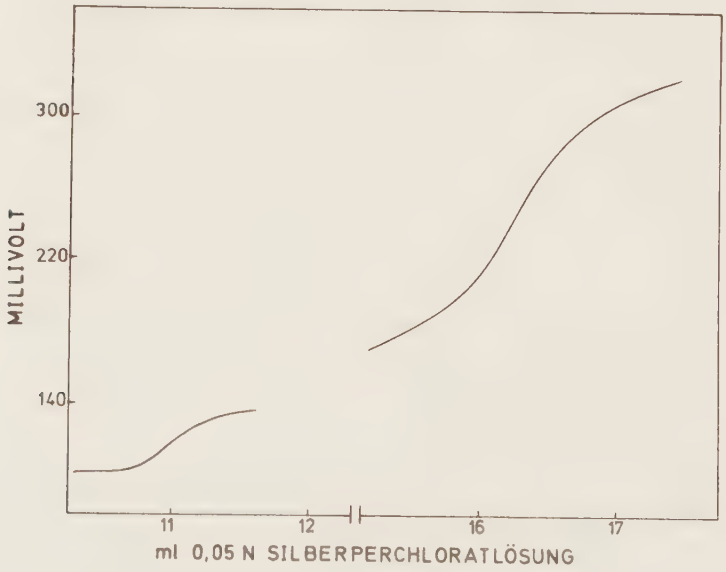


Abb. 24: Die potentiometrische Titrationskurve von einer Mischung aus 200 mg Papaverinhydrochlorid und 100 mg Atropinsulfat in wasserfreier Essigsäure

Der erste Potentialsprung entspricht einem hohen prozentualen Gehalt von Papaverinhydrochlorid (105-108 %). Der zweite Potentialsprung ist höher als der erste. Er fällt mit einem scharfen Farbumschlag des Kristallvioletts von Violett nach Blau zusammen und entspricht dem theoretischen Gesamtgehalt von Atropinsulfat und Papaverinhydrochlorid. Die Höhe des zweiten Potentialsprungs in der Gegend des Endpunkts beträgt etwa 100 mV/ml (Abb. 24). Da 75 mV/ml die niedrigste noch akzeptable Grenze bei der Messung von Potentialsprüngen ist[43], kann die auf diese Weise erzielte Endpunktsanzeige als zufriedenstellend angesehen werden. Eine erfolgreiche Differenzierung zwischen den beiden Verbindungen war nicht möglich.

Abb. 25 zeigt die potentiometrische Titration von einer Mischung aus 0,121 m val Atropinsulfat und 0,213 m val Papaverinhydrochlorid in verschiedenen Lösungsmitteln mit Silberperchloratlösung in Essigsäure als Titriermittel. Kurve C stellt die Titration in wasserfreier Essigsäure dar. Ihr zweiter Potentialsprung entspricht einem quantitativen Gesamtgehalt (0,334 m val), während der erste Sprung mit einem hohen prozentualen Gehalt von Papaverinhydrochlorid (0,220 m val) korrespondiert. Die Anwendung von Essigsäure, Acetanhydrid und Dioxan in verschiedenen Verhältnissen zueinander erbrachte schwankende niedrige Gesamtresultate (Kurve B). Man erhielt jedoch in Essigsäure, die eine hohe Konzentration an Acetanhydrid enthält, potentiometrische Titrationskurven mit drei Potentialsprüngen (Kurve A). In den meisten Fällen ist der letzte Potentialsprung ein Zeichen für ein quantitatives Gesamtergebnis. Es war jedoch nicht möglich, aus den anderen Potentialsprüngen irgendwelche verwertbare Schlüsse zu ziehen.

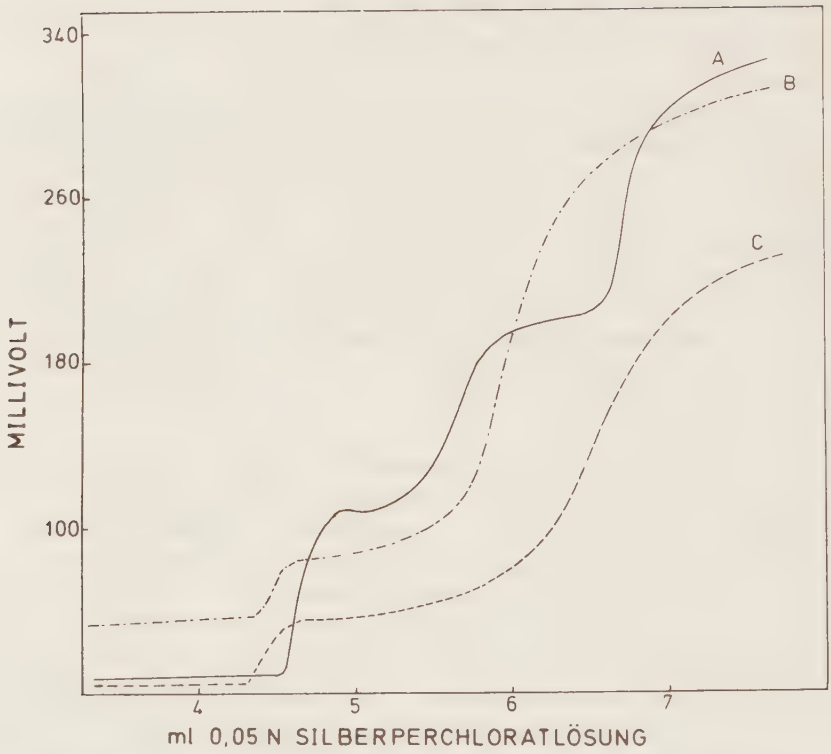


Abb. 25: Die potentiometrische Titration von einer Mischung aus Atropinsulfat und Papaverinhydrochlorid in verschiedenen Lösungsmitteln (Titrationsgeschwindigkeit 1 ml/4 Minuten).

A, Essigsäure-Acetanhydrid 1:9;

B, Essigsäure-Acetanhydrid-Dioxan 1:1:1;

C, wasserfreie Essigsäure

Andererseits reagieren Atropinsulfat und Papaverinhydrochlorid mit Perchlorsäure in wasserfreier Essigsäure in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat gemäß den folgenden Gleichungen:

$$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 + HClO_4 \rightleftharpoons C_{17}H_{23}NO_3H^+ HSO_4^- + C_{17}H_{23}NO_3H^+ ClO_4^- \quad (3)$$

$$2\,C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl + Hg(CH_3COO)_2 \rightleftharpoons HgCl_2 + 2(C_{20}H_{21}NO_4H^+ CH_3COO^-) \quad (4)$$

$$2(C_{20}H_{21}NO_4H^+ CH_3COO^-) + 2\,HClO_4 \rightleftharpoons 2(C_{20}H_{21}NO_4H^+ ClO_4^-) + 2\,CH_3COOH \quad (5)$$

Die Anwesenheit von Quecksilber(II)-acetat stört die Bestimmung von Atropinsulfat nicht. Die Bestimmung des Endpunkts bei dieser Art von Titration kann entweder visuell, unter Verwendung von Kristallviolett, oder potentiometrisch erfolgen (Abb. 26).

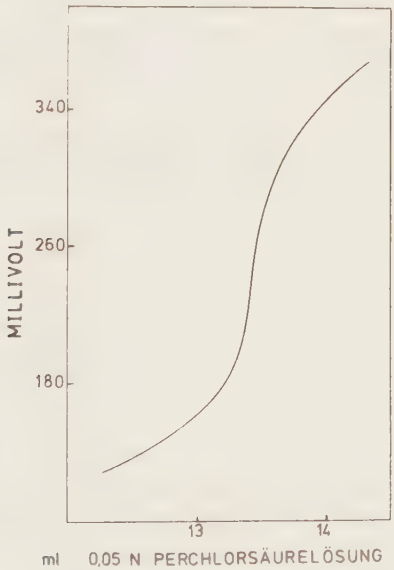


Abb. 26: Die potentiometrische Titration eines Gemischs aus Papaverinhydrochlorid und Atropinsulfat in wasserfreier Essigsäure unter Verwendung von Quecksilber(II)-acetat-Reagens

Aus Gleichung 1 wird ersichtlich, daß bei der ersten Titration 1 mol Atropinsulfat mit 2 mol Silberperchlorat reagiert, während bei der zweiten Titration (Gl. 3) 1 mol Atropinsulfat mit nur einem mol Perchlorsäure sich umsetzt. Man kann diese Reaktionsstöchiometrie dazu verwenden, beide Komponenten des Gemischs zu bestimmen:

Der prozentuale Gehalt kann folgendermaßen errechnet werden:

$$\% \text{ Atropinsulfat} = \frac{2(0{,}05\ V_1 - 0{,}05\ V_2)\ 347{,}4\ .\ 100}{b}$$

% Papaverinhydrochlorid=

$$\frac{0{,}05\ V_1 - 2(0{,}05\ V_1 - 0{,}05\ V_2)\ 375{,}9\ .\ 100}{b}$$

V_1 = ml Verbrauch an 0,05 N Silberperchlorat-Lösung bei der Titration nach Gl. (1) und (2)

V_2 = ml Verbrauch an 0,05 N Perchlorsäure-Lösung bei der Titration nach Gl. (3) - (5)

b = Einwaage des Gemisches in mg

347,4 = Äquivalentgewicht von Atropinsulfat

375,9 = Äquivalentgewicht von Papaverinhydrochlorid

Die Methode ist am geeignetsten bei Mischungen von geringerer Konzentration an Atropinsulfat und von relativ höherer Konzentration an Papaverinhydrochlorid (vgl. Tab. 24, S. 120.

5. Diskussion der Ergebnisse

Die Trifluormethansulfonsäure wird als eine der stärksten bekannten Säuren angesehen. Angesichts des Interesses, das für relativ schwache Sulfonsäuren als Titriermittel gezeigt wird, wurde ein Vergleich der analytischen Möglichkeiten der Trifluormethansulfonsäure mit denen der herkömmlichen Perchlorsäure unter Verwendung einer repräsentativen Auswahl an Halogeniden stickstoffhaltiger Basen nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode durchgeführt.

Die Titrationsergebnisse zeigen, daß beide Säuren in wasserfreier Essigsäure in einer Mischung aus Essigsäure und Acetanhydrid und in Aceton vergleichbare Titriermittel darstellen. Bei potentiometrischen Titrationen verhält sich Trifluormethansulfonsäure wie eine sehr starke Säure. Die Größe des Potentialsprungs und der Höchstwert des Quotienten dE/dV (Verhältnis des Potentials zum Volumen des Titriermittels) sind fast mit denen identisch, die mit Perchlorsäure erzielt werden. Die Ergebnisse der visuellen Titration zeigen, daß die erzielte Reproduzierbarkeit ($p=0,05$) bei der Bestimmung von Antazolinhydrochlorid (100,13 $\pm$ 0,49), Buclizindihydrochlorid (99,71 $\pm$ 0,15), Tetracainhydrochlorid (100,85 $\pm$ 0,41) und Ephedrinhydrochlorid (99,30 $\pm$ 0,44) mit Trifluormethansulfonsäure besser ist als bei Verwendung von Perchlorsäure 100,21 $\pm$ 0,90, 99,37 $\pm$ 0,67, 101,06 $\pm$ 0,78 bzw. 99,47 $\pm$ 1,20. Das quartäre Ammoniumsalz Neostigminbromid kann mit Trifluormethansulfonsäure in Essigsäure-Acetanhydrid gegen Kristallviolett erfolgreich titriert werden. Die Bestimmung in wasserfreier Essigsäure ist wegen des schleppenden Umschlagspunktes ungenau. Aufgrund ihrer nichtoxidierenden Eigenschaft besitzt die Trifluormethansulfonsäure zur Bestimmung von Phenothiazinderivaten in wasserfreier Essigsäure bei visueller Endpunktsanzeige mit Kristallviolett gegenüber der Perchlorsäure den Vorzug. Wie bei anderen Sulfonsäuren gibt es keine Spur eines Niederschlags oder Gelbildung, wenn

Trifluormethansulfonsäure gegen Kaliumhydrogenphthalat eingestellt wird.

Die Einführung des Quecksilber(II)-acetat-Reagenses bei der Bestimmung von Basenhalogeniden ist ein wesentlicher Fortschritt in der wasserfreien Titration. Das Reagens setzt sich in einer Austauschreaktion mit allen löslichen Halogenidionen unter Bildung von starken basischen Acetationen um. Die Basenstärken werden daher nivelliert. Halogenide von verschiedenen stickstoffhaltigen Basen können in Mischungen nicht einzeln analysiert werden, da nur der Gesamtgehalt ermittelt wird. In dieser Hinsicht ist die Quecksilber(II)-acetat-Methode als unspezifisch anzusehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde Silberperchlorat in Essigsäure als Titriermittel und auch als Reagens für die Bestimmung von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen eingeführt. Während Halogenide einsäuriger Basen -z.B. Papapaverinhydrochlorid - mit dem Titriermittel vollständig neutralisiert werden,

$$BH^{+}Cl^{-} + AgClO_4 \rightleftharpoons AgCl\downarrow + BH^{+}ClO_4^{-}$$

setzen sich Halogenide zweisäuriger Basen - wie z. B. Chininhydrochlorid - mit dem Reagens nur zur Hälfte um:

$$(B)_2HCl + AgClO_4 \rightleftharpoons AgCl\downarrow + BH^{+}ClO_4^{-} + (B)$$

Das freigesetzte Basenmolekül wird dann mit Perchlorsäure-Maßlösung erfaßt:

$$(B) + HClO_4 \rightleftharpoons BH^{+}ClO_4^{-}$$

Daher ist eine Unterscheidung zwischen Halogeniden von ein- und zweisäurigen Basen möglich, und eine solche Mischung kann mit Hilfe von Silberperchlorat als Reagens analysiert werden.

Zusatz von Acetanhydrid zum Essigsäurelösungsmittel ermöglicht neben der visuellen Anzeige mit Kristallviolett zusätzlich eine potentiometrische und eine thermometrische Endpunktsbestimmung. Bei der visuellen Titration schlägt Kristallviolett scharf von Violett nach Blau und in einigen Fällen nach Grün um, so daß kleine Mengen von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen mit großer Genauigkeit direkt titriert werden können. In Essigsäure-Acetanhydrid konnten die Hydrochloride von Papaverin, Antazolin, Diphenhydramin, Procain, Chlorpromazin, Promethazin und Thioridazin bestimmt werden. Die Titrationen von Buclizindihydrochlorid, Homatropinhydrobromid und Neostigminbromid lieferten ebenfalls gute Ergebnisse. Da die titrierten basischen Aminogruppen dieser Verbindungen nicht acetylierbar sind, stört die Anwesenheit von Acetanhydrid die Bestimmung nicht. Die Hydrochloride der Phenothiazine Chlorpromazin, Promethazin und Thioridazin können visuell mit Silberperchlorat bzw. Silbertrifluormethansulfonat gegen Kristallviolett erfolgreich titriert werden, was mit der Quecksilber(II)-acetat-Methode unerreichbar ist. Es wurden im Verlaufe der Titration keine störenden rotgefärbten Oxidationsprodukte festgestellt. Kristallviolett schlägt am Endpunkt scharf von Violett nach Grün um.

Die Anwesenheit des Acetanhydrids im Lösungsmittel ist von großer Bedeutung. Nichtacetylierbare Halogenide stickstoffhaltiger Basen reagieren nach den Untersuchungen dieser Arbeit mit Acetanhydrid unter Bildung von Basenacetat und Acetylhalogenid.

$$BH^+X^- + (CH_3CO)_2O \rightleftharpoons BH^+ + CH_3COO^- + CH_3COX$$

Letzteres setzt sich bei Raumtemperatur mit $AgClO_4$ oder $Ag(CF_3SO_3)$ als Titriermittel quantitativ um.

$$CH_3COX + AgClO_4 \rightleftharpoons AgX\downarrow + (CH_3CO)^+ + ClO_4^-$$

$$CH_3COX + Ag(CF_3\text{-}SO_3) \rightleftharpoons AgX\downarrow + (CH_3CO)^+ + CF_3\text{-}SO_3^-$$

Das unlösliche Silberhalogenid fällt aus, und das stark saure Acetyl-Kation entsteht. Die eigentliche Säure-Base-Reaktion erfolgt dann zwischen dem Acetyl-Kation und dem Acetat-Ion.

$$(CH_3CO)^+ + CH_3COO^- \rightleftharpoons (CH_3CO)_2O$$

Die Stabilitätskonstanten der im Lösungsmittel unlöslichen Silberhalogeniden sind größer als die eines jeden Silber-Stickstoffbase-Komplexes, der im Verlaufe der Titration gebildet werden könnte. Daher werden die Möglichkeiten von Nebenreaktionen ausgeschlossen. Schwer lösliche Halogenide löst man mit Hilfe von Ameisensäure. Acetylierbare Verbindungen wie z.B. Ephedrinhydrochlorid, die nach der Acetanhydrid-Methode[2,3] nicht titrierbar sind, können direkt in wasserfreier Essigsäure ohne Acetanhydrid-Zusatz mit Silberperchlorat-Maßlösung gegen Kristallviolett bestimmt werden. Da in diesem Fall Kristallviolett als ein Adsorptionsindikator fungiert, kommt nur eine visuelle Endpunktsanzeige in Frage.

Die Genauigkeit der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode entspricht bei allen untersuchten Verbindungen (mit geringer Einschränkung von Promethazinhydrochlorid) der Quecksilber(II)-acetat-Methode des Europäischen Arzneibuches. Im Hinblick auf den F-Test erwies sich die Silberperchlorat-Methode bei allen Verbindungen als ebenso reproduzierbar wie die Quecksilber(II)-acetat-Methode. Nach dem Student t-Test ist die Quecksilber(II)-acetat-Methode möglicherweise bei der Bestimmung von Buclizin-dihydrochlorid und Promethazinhydrochlorid als zuverlässiger anzusehen.

Ein weiterer Vorteil der Silberperchlorat-Methode besteht bei der Gehaltsbestimmung von Tabletten. Da fast alle gebräuchlichen Tabletten-Begleitstoffe in Essigsäure basisch sind, stören

sie die direkte Bestimmung des Wirkstoffes, indem sie Perchlorsäure verbrauchen. Im Gegensatz zur Perchlorsäure ist Silberperchlorat in Essigsäure ein neutrales Salz. Daher stören gebräuchliche Trägerstoffe, unlösliche Füllmittel und Gleitmittel wie Lactose, Stärke oder Talcum die Bestimmung des Wirkstoffes nicht.

Silberperchlorat kann im Gegensatz zu Quecksilber(II)-acetat zur Entstörung des Sulfations verwendet werden. Sulfate einsäuriger Basen wie z.B. Atropinsulfat werden direkt in Essigsäure-Acetanhydrid-Dioxan (1:4:4)-Mischung bei einer Titrationsgeschwindigkeit von 1 ml/4 min mit einer Silberperchlorat-Maßlösung entweder visuell gegen Kristallviolett oder potentiometrisch titriert.

$$(B)_2H_2SO_4 + 2\,AgClO_4 \rightleftharpoons Ag_2SO_4\downarrow + 2\,BH^+ClO_4^-$$

Diese Reaktionsstöchiometrie bietet eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Sulfaten und Halogeniden einsäuriger Basen. Ein Beispiel dafür ist die Bestimmung von Atropinsulfat neben Papaverinhydrochlorid.

Während Atropinsulfat mit Silberperchlorat im Verhältnis 1:2 reagiert, setzt sich Papaverinhydrochlorid nur 1:1 um. Der Milliliter-Verbrauch an Silberperchlorat entspricht dann dem Gesamtgehalt von beiden Alkaloidsalzen. In einer folgenden Titration mit Perchlorsäure in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat-Reagens wird Atropinsulfat nur zur Hydrogensulfat-Stufe neutralisiert, während Papaverinhydrochlorid vollständig zum Papaverinperchlorat umgesetzt wird. Der Milliliter-Verbrauch an Perchlorsäure erfaßt in diesem Fall Papaverinhydrochlorid ganz und Atropinsulfat nur zur Hälfte. Man kann daher durch entsprechende Umrechnungen beide Komponenten des Gemisches bestimmen.

Die Methode ist am geeignetsten bei Mischungen von geringerer Konzentration an Basensulfat und von relativ höherer Konzentration an Basenhalogenid. Im umgekehrten Fall kann man durch Zusatz einer genau abgewogenen Menge von Basenhalogenid das Mengenverhältnis günstig variieren und somit nach Subtraktion der zugesetzten Menge den Gehalt mit einer größeren Genauigkeit ermitteln.

Die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode erwiesen sich als spezifisch. Silberperchloratlösung in Essigsäure ist für lange Zeit beständig, wenn sie in einem dunklen Vorratsbehälter vor direktem Sonnenlicht geschützt aufbewahrt wird. Die Einstellung der Maßlösung wird nach der Volhard-Methode durchgeführt. Silberperchlorat ist weniger toxisch als Quecksilber(II)-acetat und belastet die Umwelt wesentlich geringer.

Sulfate zweisäuriger Basen z.B. Chinin- und Chinidinsulfat lassen sich ebensowenig wie ihre Hydrochloride direkt mit Silberperchloratlösung titrieren. Durch essigsaure Bariumperchlorat-Reagenzlösung wird das Sulfat ausgefällt und die Base zur Hälfte als Perchlorat neutralisiert. Die andere freigesetzte Hälfte des Alkaloids titriert man anschließend mit Perchlorsäure gegen Kristallviolett. Da Bariumperchlorat im Gegensatz zu Bariumacetat oder Benzidin in Essigsäure ein neutrales Salz ist, stört es die Titration mit Perchlorsäure nicht. Die Methode ist auch auf die Gehaltsbestimmung von Chinidinsulfat-Tabletten übertragbar.

Die Anwesenheit von Sulfaten einsäuriger, stickstoffhaltiger Basen wie z.B. Atropin- oder Codeinsulfat beeinträchtigen die Bestimmung nicht, da sie durch das Bariumperchlorat-Reagens vollständig neutralisiert werden. Aus diesem Grund kann eine Mischung aus Sulfaten ein- und zweisäuriger Basen analysiert werden. Ein Beispiel dafür ist die Bestimmung von Chininsulfat neben Atropinsulfat.

6. Zusammenfassung

Einleitend wurde Trifluormethansulfonsäure als Titriermittel in Essigsäure mit Perchlorsäure verglichen. Die Ergebnisse zeigten, daß Trifluormethansulfonsäure im Gegensatz zur Perchlorsäure keine oxidierende Eigenschaft besitzt und daher zur Bestimmung von Phenothiazinderivaten in Essigsäure mit Hilfe von Kristallviolett als Indikator erfolgreich verwendet werden kann. Aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit besitzt die Trifluormethansulfonsäure bei der Bestimmung von Antazolinhydrochlorid, Buclizindihydrochlorid, Tetracainhydrochlorid und Ephedrinhydrochlorid gegenüber der Perchlorsäure den Vorzug.

Erstmals wird Silberperchlorat in Essigsäure als Titriermittel und auch als Reagens für die Bestimmung von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen eingeführt. In Essigsäure-Acetanhydrid konnten die Hydrochloride von Papaverin, Antazolin, Diphenhydramin, Procain, Chlorpromazin, Promethazin und Thioridazin entweder visuell gegen Kristallviolett oder potentiometrisch direkt titriert werden. Die Gehaltsbestimmungen von Buclizindihydrochlorid, Homatropinhydrobromid und Neostigminbromid lieferten ebenfalls gute Ergebnisse. Die Hydrochloride von Chlorpromazin, Promethazin und Thioridazin wurden visuell mit Silberperchlorat bzw. Silbertrifluormethansulfonat gegen Kristallviolett erfolgreich bestimmt. Kleine Mengen von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen waren mit großer Genauigkeit titrierbar. Die Untersuchung des Reaktionsmechanismuses ergab, daß die nichtacetylierbaren Halogenide stickstoffhaltiger Basen mit Acetanhydrid unter Bildung von Basenacetat

und Acetylhalogenid reagieren (Gl. 12, S. 22). Letzteres setzt sich bei Raumtemperatur mit Silberperchlorat oder Silbertrifluormethansulfonat als Titriermittel quantitativ um (Gl. 20 bzw. 23, S. 22 u. 23). Das unlösliche Silberhalogenid fällt aus, und das stark saure Acetyl-Kation entsteht. Die Säure-Base-Reaktion erfolgt dann zwischen dem Acetyl-Kation und dem Acetat-Ion (Gl. 1, S. 22). Acetylierbare Verbindungen wie z.B. Ephedrinhydrochlorid konnten direkt in wasserfreier Essigsäure mit Silberperchlorat als Maßlösung gegen Kristallviolett titriert werden. Halogenide zweisäuriger Basen wie z.B. Chininhydrochlorid wurden mit Perchlorsäure nach der Entstörung des Chloridions durch Zusatz von Silberperchlorat-Reagens bestimmt. Mit Hilfe dieser Modifizierung gelang die Analyse einer Mischung aus Halogeniden ein- und zweisäuriger Basen. Da Silberperchlorat in Essigsäure ein neutrales Salz ist, stören gebräuchliche Tabletten-Begleitstoffe die Bestimmung des Wirkstoffes nicht.

Sulfate einsäuriger Basen wie z.B. Atropin- und Codeinsulfat wurden direkt mit Silberperchlorat titriert und in Mischungen mit Halogeniden simultan bestimmt. Sowohl Genauigkeit als auch Reproduzierbarkeit der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode entsprachen der Quecksilber(II)-acetat-Methode des Europäischen Arzneibuches.

Sulfate zweisäuriger Basen wie z.B. Chinin- und Chinidinsulfat wurden mit Hilfe von Perchlorsäure-Lösung unter Zusatz von B a r i u m p e r c h l o r a t - Reagens bestimmt. Die Methode ist auch auf die Gehaltsbestimmung von Chinidinsulfat-Tabletten übertragbar. Die Anwesenheit

von Sulfaten einsäuriger stickstoffhaltiger Basen wie z.B. Atropinsulfat stört die Bestimmung nicht. Daher ist es auch möglich, eine Mischung aus ein- und zweisäurigen Basen nach dieser Methode zu analysieren.

7. Experimenteller Teil

Geräte:

Potentiometrische Titration: Metrohm-Potentiograph Type 336 A Serie 18, ausgestattet mit einer Kombinationselektrode (Glas-Silber/Silberchlorid), Metrohm EA 121 UX. Nach Gebrauch wurde die Elektrode in gesättigtem Lithiumchlorid in Äthanol-Lösung aufbewahrt. Zur graphischen Ermittlung des Endpunktes der Titration wurde das Auswert-Lineal EA-893 von Metrohm vorgenommen.

Thermometrische Titration: 10 ml Glasspritze mit Motorantrieb für die Einspeisung des Titriermittels; 20 ml Titrationsgefäß, isoliert mit festen Polystyrolkörnchen; Thermistor (Thermophil Type 4448-1 Ultrakust Holzkirchen), geeicht von -5 bis +43° C und mit 0,1° C Abstufungen versehen; Bandschreiber (Hewlett Packard) Modell 7128 A und ein Magnetrührer. Die Schalter für den Spritzenmotor und den Antrieb für das Aufzeichnungsdiagramm wurden gekoppelt, um die Zugabe des Titriermittels und die Temperaturmessung zu synchronisieren.

Infrarot-Spektren: Die Messungen wurden in einer etwa 50proz. Lösung in Schwefelkohlenstoff unter Verwendung einer geeigneten 4 mm dicken Natriumchlorid-Küvette und eines Beckman IR-Accu Lab 2-Spektrophotometers durchgeführt.

Mikrobürette, Fassungsvermögen 10 ml und unterteilt in 0,02 ml Abstufungen.

Reagenzien und Lösungen:

1- Essigsäure 96 % p.a. Merck, der das Wasser entzogen wurde.

2- Acetanhydrid 97 % p.a. Merck und reines Acetanhydrid (138-139° C/745 Torr).

3- Ameisensäure 98 % Merck-

4- 1,4 Dioxan 99 % Merck.

5- Aceton 99,5 % p.a. Merck.

6- Methylstyrol 98 % Monomer Fulka AG.

7- Chlorbenzol 99,5 % Fulka AG.

8- Diethylether.

9- Schwefelkohlenstoff zur Spektroskopie Merck.

10- 60 % g/g Perchlorsäure (1 L = 1,53 kg) Merck.

11- Trifluormethansulfonsäure 98 % Fulka AG.

12- Kristallviolett (0,5proz. g/ml Lösung), hergestellt durch Auflösung von 0,5 g Kristallviolett in 100 ml wasserfreier Essigsäure.

13- Gesättigte Methylorange-Lösung in Aceton.

14- Dimethylaminoazobenzol.

15- Quecksilber(II)-acetat-Lösung (5 % g/ml), hergestellt durch Auflösung von 5,0 g Quecksilber(II)-acetat in 100 ml wasserfreier Essigsäure.

16- Silberperchloratlösung (2 % g/ml), hergestellt durch Auflösung von 2 g Silberperchlorat BDH chemicals Ltd. in 100 ml wasserfreier Essigsäure.

17- Silbertrifluormethansulfonat-Lösung (2 % g/ml), hergestellt durch Auflösung von 2 g Silbertrifluormethansulfonat Fluka AG in 100 ml wasserfreier Essigsäure.

18- Bariumperchlorat-Lösung (2 % g/ml), hergestellt durch Auflösung von 2 g Bariumperchlorat Merck p.a. in 100 ml wasserfreier Essigsäure.

19- 0,1 und 0,05 N Perchlorsäure-Lösung in wasserfreier Essigsäure.

20- 0,1 N Trifluormethansulfonsäure-Lösung in wasserfreier Essigsäure.

21- 0,1; 0,05 und 0,02 N Silberperchlorat-Lösung in wasserfreier Essigsäure.

22- 0,05 N Silbertrifluormethansulfonat-Lösung in wasserfreier Essigsäure.

23- 0,1 N Natriumacetat-Lösung in wasserfreier Essigsäure.

24- 0,1 N N-Tripropylamin-Lösung in Chlorbenzol.

Die Dehydratisierung von Essigsäure:

Durch Zugabe der errechneten Menge Acetanhydrid zur Essigsäure entsteht eine Mischung, die man über Nacht stehen läßt. Die Menge Acetanhydrid in Gramm, die notwendig ist, um einem Liter Essigsäure das Wasser zu entziehen, kann mit folgender

allgemeinen Formel errechnet werden:

$$\frac{102{,}09 \times 1000 \times a}{18{,}016 \times b}$$

wobei 102,09 = MG von Acetanhydrid
18,016 = MG von Wasser
a = Die Menge Wasser in g pro 100 ml Essigsäure
b = Die prozentuale Reinheit g/g des Acetanhydrids

Die Reinigung von Acetanhydrid:

Man läßt Acetanhydrid 97 % p.a. über Kalciumkarbid 8 Stunden lang zurückfließen und destilliert durch eine lange Fraktionierungskolonne. Die Fraktion, die sich bei 137-9°/745 Torr ansammelt, wird nochmals über ein wenig Phosphorpentoxid destilliert, und das bei 138-9°/745 Torr destillierende Fraktionsprodukt wird dann in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Herstellung von 0,1 N Perchlorsäurelösung in Essigsäure:

Zu 900 ml wasser- und anhydridfreier Essigsäure werden 11,0 ml 60proz. wäßriger Perchlorsäurelösung und 39 ml Acetanhydrid gegeben. Man stellt die Lösung unmittelbar in einem mit Schliff versehenen Vorratsbehälter einer automatischen Bürrette her.

Die Lösung wird dann mit Essigsäure auf 1000 ml aufgefüllt und kann bereits nach eintägigem Stehen im Dunkeln verwendet werden. Die auf diese Weise hergestellte Lösung wird dann folgendermaßen eingestellt: 150 - 200 mg vorher bei 110° C zwei Stunden lang getrocknetes Kaliumhydrogenphthalat werden auf 0,1 mg genau eingewogen und unter gelindem Erwärmen in 40 ml wasserfreier Essigsäure aufgelöst. Man gibt 2 - 3 Tropfen Kristallviolettlösung hinzu und titriert bis zum Erscheinen einer dauerhaften blauen Farbe. Die Bestimmung des Endpunktes erfolgt ebenfalls potentiometrisch. Auch der durch die Essigsäure und den Kristallviolett verursachten Verbrauch wird in einem Blindversuch separat bestimmt. 1 ml 0,1 N Perchlorsäure entspricht 20,42 mg Kaliumhydrogenphthalat.

0,05 N Perchlorsäurelösung in Essigsäure wird auf ähnliche Weise hergestellt und eingestellt, wobei die errechneten Mengen Perchlorsäure und Acetanhydrid verwendet werden.

Herstellung von 0,1 N Trifluormethansulfonsäurelösung in Essigsäure:

7,6 g 98proz. Trifluormethansulfonsäurelösung werden mit etwa 300 ml wasserfreier Essigsäure in einem mit Schliff versehenen Meßkolben gemischt und mit demselben Lösungsmittel auf 500 ml aufgefüllt.
Zur Einstellung wird Kaliumhydrogenphthalat verwendet.

Kaliumtrifluormethansulfonat ist im Gegensatz zu Kaliumperchlorat in wasserfreier Essigsäure besser löslich.

Herstellung von 0,05 N Silberperchloratlösung in Essigsäure:

5,2 g Silberperchlorat werden in 500 ml wasserfreier Essigsäure aufgelöst. Die Lösung wird dann nach der Volhard'schen Methode folgendermaßen eingestellt: 20 ml Lösung werden pipettiert. Man fügt 5 ml rauchende Salpetersäure, 15 ml destilliertes Wasser und 1 ml Eisen(III)-ammoniumsulfatlösung hinzu.

Die Lösung wird mit 0,1 N Ammoniumrhodanidlösung unter ständigem Rühren bis zum Erscheinen einer dauerhaften roten Farbe in der Lösung titriert. Die auf diese Weise hergestellte Maßlösung erweist sich für lange Zeit beständig, wenn sie in einem dunklen Vorratsbehälter und vor direktem Sonnenlicht geschützt aufbewahrt wird.

Mit 10,4 bzw. 2,08 g werden auf ähnliche Weise 500 ml 0,1 bzw. 0,02 N Silberperchloratlösungen hergestellt und zu iherer Einstellung wird dasselbe Verfahren angewandt.

Herstellung von 0,05 N Silbertrifluormethansulfonatlösung in Essigsäure:

6,4 g Silbertrifluormethansulfonat werden in 500 ml wasserfreier Essigsäure aufgelöst und nach der Volhard'schen Methode eingestellt.

Herstellung von 0,1 N Natriumacetatlösung in Essigsäure:

1,36 g Natriumacetat mit drei Molekülen Kristallwasser werden auf 0,1 mg genau eingewogen und bei etwa 120° C getrocknet. Die Substanz wird dann quantitativ in einen 100 ml Meßkolben überführt und mit wasserfreier Essigsäure auf 100 ml aufgefüllt. Die Lösung kann gegen 0,1 N Perchlorsäurelösung potentiometrisch eingestellt werden.

Herstellung von 0,1 N N-Triporpylaminlösung in Chlorbenzol:

1,9 ml N-Tripropylamin werden in etwa 100 ml Chlorbenzol gelöst. Zur Einstellung dient entweder Maleinsäurelösung in Aceton oder eine Lösung aus trockenem Chlorwasserstoff, der in Ether-Chlorbenzol hergestellt und in Aceton-Wasser mit 0,1 N Natriumhydroxidlösung titriert wurde. Wenn die Titration mit Maleinsäure durchgeführt wird, muß darauf geachtet werden, daß mit Tripropylamin nur eine Carboxylgruppe erfaßt wird.

Anwendung von der Temperatur-Korrektur:

Die wasserfreie Essigsäure und auch die in der Essigsäure hergestellten Maßlösungen weisen einen relativ großen Ausdehnungskoeffizienten auf. Deshalb bestimmt man bei der Einstellung die Temperatur mit Hilfe eines Thermometers und verwendet dann je ml und ^{o}C eine Korrektur von $\pm$ 0,0011 ml[44]:

$N_1 = N_o (1 \pm 0{,}0011 \Delta)$

N_1 = Normalität bei der während der Titration gemessenen Temperatur

N_o = Normalität bei der während der Einstellung gemessenen Temperatur

Δ = gemessener Temperaturunterschied zwischen Einstellung und Titration in ^{o}C

Zu 2. Bestimmung von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode

a) Titration in wasserfreier Essigsäure: 90-400 mg der Probe werden analytisch genau eingewogen und in 20-50 ml wasserfreier Essigsäure - falls notwendig unter gelindem Erwärmen - aufgelöst. Man gibt 10-15 ml Quecksilber(II)-acetatlösung und 2-3 Tropfen Kristallviolettlösung hinzu und titriert mit 0,1 N Perchlorsäurelösung bis zum Farbumschlag von Violett nach Blau.

Mit dieser Methode können u.a. die folgenden Verbindungen bestimmt werden (in Klammern die 1 ml 0,1 N Maßlösung entsprechende Menge in mg): Papaverinhydrochlorid (37,59); Chininhydrochlorid (19,84); Antazolinhydrochlorid (30,18); Diphenhydraminhydrochlorid (29,18); Buclizindihydrochlorid (25,30); Homatropinhydrobromid (35,63).

Es werden mehrere Titrationen für jede Verbindung durchgeführt, die Mittelwerte bestimmt und für die jeweiligen Berechnungen verwendet. Alle untersuchten Verbindungen verhalten sich wie einsäurige Basen außer Chininhydrochlorid, das sich wie eine zweisäurige Base verhält. Die Ergebnisse werden in Tab. 1, S. 81 aufgeführt.

Diese Methode ist in der Ph.Eur für die Bestimmung von Papaverinhydrochlorid sowie in der BP 1973 für Antazolinhydrochlorid vorgeschrieben.

Die oben angeführten Verbindungen werden ebenfalls nach der gleichen Methode, aber mit 0,1 N Trifluormethansulfonsäurelösung bestimmt. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tab. 1, S. 81 aufgeführt.

Tabelle 1: Die wasserfreie Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in wasserfreier Essigsäure nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode mit Kristallviolett als Indikator

Trifluormethansulfonsäure			Perchlorsäure		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	% Gehalt	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	% Gehalt
Papaverinhydrochlorid					
180,0	180,43	100,24	180,0	180,43	100,24
200,0	199,23	99,61	250,0	248,20	99,28
251,2	252,60	100,56	263,0	263,13	100,05
400,0	401,50	100,37	400,3	398,63	99,58
Prozentualer Gehalt (p=0,05) 100,19 ± 0,54; VK = 0,34 %			Prozentualer Gehalt (p=0,05) 99,79 ± 0,70; VK = 0,44 %		
Chininhydrochlorid					
100,0	100,02	100,02	91,0	91,52	100,57
124,9	124,23	99,46	102,5	103,30	100,78
150,4	150,03	99,75	121,6	123,20	101,31
187,6	186,54	99,44	139,0	141,20	101,58
230,1	229,80	99,87	150,0	152,38	101,59
Prozentualer Gehalt (p=0,05) 99,71 ± 0,70; VK = 0,25 %			Prozentualer Gehalt (p=0,05) 101,17 ± 0,58; VK = 0,46 %		
Antazolinhydrochlorid					
162,3	163,00	100,43	161,8	163,00	100,74
237,5	237,25	99,89	221,6	220,35	99,43
305,0	306,10	100,36	301,5	302,10	100,20
355,2	354,60	99,83	350,3	352,00	100,48
Prozentualer Gehalt (p=0,05) 100,13 ± 0,49; VK = 0,31 %			Prozentualer Gehalt (p=0,05) 100,21 ± 0,90; VK = 0,56 %		

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Diphenhydraminhydrochlorid

131,4	131,31	99,93	101,0	101,55	100,54
192,2	192,59	100,20	162,2	162,83	100,39
201,0	202,0	100,50	170,2	169,83	99,78
367,3	367,1	99,94	390,5	391,05	100,14

Prozentualer Gehalt (p=0,05)
100,14 ± 0,43; VK = 0,27 %

Prozentualer Gehalt (p=0,05)
100,21 ± 0,59; VK = 0,37 %

Buclizindihydrochlorid

103,9	103,72	99,83	104,2	103,72	99,54
132,4	132,05	99,73	149,0	147,23	98,81
157,1	156,50	99,62	189,5	188,24	99,33
281,0	280,06	99,66	250,1	249,61	99,80

Prozentualer Gehalt (p=0,05)
99,71 ± 0,15; VK = 0,09 %

Prozentualer Gehalt (p=0,05)
99,37 ± 0,67; VK = 0,42 %

Homatropinhydrobromid

180,0	180,29	100,16	143,5	143,94	100,31
200,1	199,20	99,55	192,2	193,11	100,47
262,7	263,66	100,36	237,7	238,72	100,43
300,3	298,70	99,47	300,5	300,10	99,87

Prozentualer Gehalt (p=0,05)
99,88 ± 0,70; VK = 0,44 %

Prozentualer Gehalt (p=0,05)
100,27 ± 0,62; VK = 0,39 %

b) Titration in Essigsäure-Acetanhydrid:

Bestimmung von Procainhydrochlorid, Tetracainhydrochlorid und Neostigminbromid: 100-400 mg der Probe werden in 20-50 ml Essigsäure-Acetanhydrid (2:1) unter gelindem Erwärmen gelöst. Tetracainhydrochlorid wird in 5:1 Lösungsmittelgemisch unter Zurückfließen zwei Minuten lang erhitzt und die entstehende Lösung dann abgekühlt. Die Base wird aus dem Hydrochlorid mit 10-15 ml Quecksilber(II)-acetatlösung in Freiheit gesetzt, dann wird in Gegenwart von 2-3 Tropfen Kristallviolettlösung mit einer 0,1 N Maßlösung nach Blau titriert. Als Titriermittel werden Perchlorsäure und Trifluormethansulfonsäure verwendet.

1 ml 0,1 N Maßlösung entspricht 27,28 mg $C_{13}H_{21}ClN_2O_2$; 30,08 mg $C_{15}H_{25}ClN_2O_2$ und 30,32 mg $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 aufgeführt.

Diese Methode ist in der Ph.Eur für die Bestimmung von Tetracainhydrochlorid und Neostigminbromid vorgeschrieben.

Tabelle 2: Die wasserfreie Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in Essigsäure-Acetanhydrid-Mischung nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode mit Kristallviolett als Indikator

Trifluormethansulfonsäure			Perchlorsäure		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
		Procainhydrochlorid			
112,3	111,83	99,58	100,0	100,92	100,92
118,8	117,29	98,73	120,0	120,53	100,11
143,8	143,48	99,78	300,5	299,10	99,53
351,2	352,10	100,26	350,3	351,50	100,34
Prozentualer Gehalt (p=0,05) 99,59 ± 1,02; VK = 0,41 %			Prozentualer Gehalt (p=0,05) 100,22 ± 0,91; VK = 0,57 %		
		Tetracainhydrochlorid			
90,0	91,10	101,22	200,0	201,63	100,81
150,0	151,20	100,80	250,0	253,81	101,52
200,0	201,31	100,65	300,0	304,22	101,41
250,0	251,80	100,72	352,0	353,75	100,49
Prozentualer Gehalt (p=0,05) 100,85 ± 0,41; VK = 0,25 %			Prozentualer Gehalt (p=0,05) 101,06 ± 0,78; VK = 0,48 %		
		Neostigminbromid			
108,5	108,54	100,04	158,6	158,88	100,18
201,2	200,50	99,65	210,5	210,42	99,96
233,9	233,46	99,81	300,0	299,10	99,70
301,6	300,10	99,50	305,1	306,00	100,29
Prozentualer Gehalt (p=0,05) 99,75 ± 0,37; VK = 0,23 %			Prozentualer Gehalt (p=0,05) 100,03 ± 0,41; VK = 0,26 %		

c) Titration in Aceton: Bestimmung von Chlorpromazinhydrochlorid, Promithazinhydrochlorid, Thioridazinhydrochlorid un Ephedrinhydrochlorid. 150-400 mg der Probe werden in 30-40 ml Aceton und 10-15 ml Quecksilber(II)-acetatlösung gelöst. Man gibt 1-2 ml gesättigte Methylorange in Aceton-Lösung hinzu und titriert mit 0,1 N Perchlorsäurelösung bis zum Farbumschlag von Gelb nach Rot.

1 ml 0,1 N Maßlösung entspricht 35,53 mg $C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$; 32,09 mg $C_{17}H_{21}ClN_2S$; 40,70 mg $C_{21}H_{27}ClN_2S$ und 20,17 mg $C_{10}H_{16}ClNO$.

Diese Methode ist in der Ph.Eur für die Bestimmung von Chlorpromazinhydrochlorid, Promethazinhydrochlorid und Ephedrinhydrochlorid sowie in der BP 1973 für Thioridazinhydrochlorid angeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Die wasserfreie Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in Aceton nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode mit Methylorange als Indikator

Trifluormethansulfonsäure			Perchlorsäure		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
		Chlorpromazinhydrochlorid			
150,3	149,94	99,76	152,2	152,42	100,15
198,0	196,12	99,05	206,5	206,78	100,14
249,0	248,15	99,66	350,0	349,10	99,74
357,0	356,20	99,77	400,0	402,20	100,55
Prozentualer Gehalt (p=0,05) 99,56 ± 0,55; VK = 0,34 %			Prozentualer Gehalt (p=0,05) 100,14 ± 0,53; VK = 0,33 %		
		Promethazinhydrochlorid			
152,7	154,03	100,87	161,9	163,30	100,86
176,5	177,14	100,36	185,0	186,12	100,60
236,5	238,75	100,95	215,0	215,64	100,30
398,3	400,30	100,50	400,9	402,03	100,28
Prozentualer Gehalt (p=0,05) 100,67 ± 0,45; VK = 0,28 %			Prozentualer Gehalt (p=0,05) 100,51 ± 0,44; VK = 0,27 %		
		Thioridazinhydrochlorid			
164,3	163,10	99,27	151,2	150,41	99,48
220,0	220,59	100,29	173,4	172,57	99,52
233,6	232,20	99,40	228,8	230,36	100,68
290,7	289,10	99,45	302,0	303,00	100,33
Prozentualer Gehalt (p=0,05) 99,60 ± 0,74; VK = 0,47 %			Prozentualer Gehalt (p=0,05) 100,00 ± 0,95; VK = 0,60		
		Ephedrinhydrochlorid			
150,0	149,2	99,47	151,3	150,10	99,21
200,1	199,3	99,60	202,6	200,60	99,01
249,5	247,1	99,04	252,4	250,06	99,07
300,3	297,6	99,10	280,0	281,67	100,60
Prozentualer Gehalt (p=0,05) 99,30 ± 0,44; VK= 0,28 %			Prozentualer Gehalt (p=0,05) 99,47 ± 1,20; VK = 0,76 %		

Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode

a) Titration in wasserfreier Essigsäure: Die folgenden Verbindungen werden titriert: Papaverinhydrochlorid, Antazolinhydrochlorid, Diphenhydraminhydrochlorid, Chininhydrochlorid, Buclizindihydrochlorid, Homatropinhydrobromid, Neostigminbromid, Chlorpromazinhydrochlorid und Ephedrinhydrochlorid.

Die in Tab. 4 angegebene Menge jedes Halogenids stickstoffhaltiger Basen wird genau eingewogen und in etwa 40 ml wasserfreier Essigsäure gelöst. Man gibt 10 ml Quecksilber(II)-acetatlösung hinzu und titriert mit 0,1 N Perchlorsäurelösung bei einer Titrationsgeschwindigkeit von 1 ml/min und einem Meßpotential von 0-500 mV. Der Endpunkt wird aus der automatisch aufgezeichneten Titrationskurve mit Hilfe eines Auswertelineals (Metrohm-EA 893) bestimmt.

Diese Methode wird in der Ph.Eur für die Bestimmung von Homatropinhydrobromid und in der USP XIX für Chlorpromazinhydrochlorid angeführt. Bei der Titration der letzten Verbindung wird die titrierte Lösung allmählich rot. Die Titrationsergebnisse sind in Tab. 4 und Abb. 2, S. 11 dargestellt.

Alle oben aufgeführten Verbindungen werden auch potentiometrisch mit 0,1 N Trifluormethansulfonsäure titriert. Die Entwicklung der roten Farbe bei der Titration von Chlorpromazinhydrochlorid setzt in diesem Fall erst nach Überschreiten des Endpunktes ein. Die Ergebnisse der potentiometrischen Titration werden in Tab. 4 und Abb. 3, S. 12 dargestellt.

Tabelle 4: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in wasserfreier Essigsäure nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode

Trifluormethansulfonsäure			Perchlorsäure		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
		Papaverinhydrochlorid			
148,1	148,48	100,26	130,0	131,56	101,56
		Chininhydrochlorid			
121,6	126,01	103,63	120,0	125,02	104,19
		Antazolinhydrochlorid			
85,2	84,52	99,20	81,0	81,50	100,62
		Diphenhydraminhydrochlorid			
78,0	78,79	101,01	72,1	72,95	101,18
		Buclizindihydrochlorid			
145,0	144,20	99,45	150,6	151,03	100,28
		Homatropinhydrobromid			
87,5	88,36	100,98	90,0	90,85	100,95
		Neostigminbromid			
56,0	56,09	100,16	51,3	51,54	100,47
		Ephedrinhydrochlorid			
150,0	149,26	99,50	100,0	100,85	100,85
		Chlorpromazinhydrochlorid			
208,6	213,18	102,19	130,0	132,17	101,67

b) Titration in Essigsäure-Acetanhydrid: Bestimmung von Procainhydrochlorid und Tetracainhydrochlorid. Die in Tab. 5 angegebene Menge jedes Hydrochlorids wird genau eingewogen und in etwa 40 ml Essigsäure-Acetanhydrid (5:1) gelöst. Die Mischung wird im Falle des Tetracainhydrochlorids unter Zurückfließen 2 Minunten lang erhitzt und dann abgekühlt. Man gibt 10 ml Quecksilber(II)-acetatlösung hinzu und titriert mit 0,1 N Perchlorsäurelösung. Der Endpunkt wird aus der jeweiligen Titrationskurve bestimmt. Die Titrationsergebnisse der Perchlor- und Trifluormethansulfonsäure werden in Tab. 5 und in Abb. 4, S.13 dargestellt.

Tabelle 5: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in Essigsäure-Acetanhydrid nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode

Trifluormethansulfonsäure			Perchlorsäure		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
		Tetracainhydrochlorid			
240,0	239,34	99,72	240,0	240,64	100,27
		Procainhydrochlorid			
226,9	226,12	99,66	222,9	223,67	100,34

c) Titration in Aceton: Bestimmung von Chlorpromazinhydrochlorid, Promethazinhydrochlorid und Thioridazinhydrochlorid. Die in Tab. 6 angegebene Menge jedes Phenothiazinhydrochlorids wird genau eingewogen und in etwa 40 ml Aceton und 10 ml Quecksilber(II)-acetatlösung gelöst. Man titriert mit 0,1 N Perchlorsäurelösung und bestimmt den Endpunkt aus der jeweiligen Titrationskurve.

Zur Bestimmung dieser Verbindungen wird auch 0,1 N Trifluormethansulfonsäurelösung verwendet. Die Ergebnisse der potentiometrischen Titrationen werden in Tab. 6 und Abb. 5, S.14 dargestellt.

Tabelle 6: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in Aceton nach der Quecksilber(II)-acetat-Methode

Trifluormethansulfonsäure			Perchlorsäure		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
		Chlorpromazinhydrochlorid			
244,5	245,16	100,27	152,2	152,78	100,38
		Promethazinhydrochlorid			
214,0	213,40	99,72	200,0	199,60	99,80
		Thioridazinhydrochlorid			
224,8	225,88	100,48	220,0	219,78	99,90

d) Titration in Acetanhydrid: Bestimmung von Chlorpromazinhydrochlorid, Promethazinhydrochlorid und Thioridazinhydrochlorid. Die in Tab. 7 angegebene Menge jedes Phenothiazinhydrochlorids wird genau eingewogen und in etwa 40 ml Acetanhydrid gelöst. Man titriert mit 0,1 N Perchlorsäurelösung und bestimmt den Endpunkt aus der jeweiligen Titrationskurve. Zur Bestimmung dieser Verbindungen wird auch 0,1 N Trifluormethansulfonsäurelösung verwendet. Die Ergebnisse der potentiometrischen Titrationen werden in Tab. 7 und Abb. 6, S. 15 dargestellt.

Tabelle 7: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in Acetanhydrid

Trifluormethansulfonsäure			Perchlorsäure		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
		Chlorpromazinhydrochlorid			
252,0	253,15	100,46	253,3	254,61	100,52
		Promethazinhydrochlorid			
243,2	244,68	100,61	242,9	243,24	100,14
		Thioridazinhydrochlorid			
325,1	325,6	100,15	326,1	325,6	99,85

Vorgeschlagene Silberperchlorat- bzw. Silbertrifluormethansulfonatmethoden (Silberperchlorat-Methode)

Zu 3.2. Methode A: Titration in Essigsäure-Acetanhydrid:

Die folgenden Halogenide werden sowohl mit visueller als auch mit potentiometrischer Endpunktsbestimmung titriert: Papaverinhydrochlorid, Antazolinhydrochlorid, Diphenhydraminhydrochlorid, Procainhydrochlorid, Chlorpromazinhydrochlorid, Promethazinhydrochlorid, Thioridazinhydrochlorid, Buclizindihydrochlorid, Homatropinhydrobromid und Neostigminbromid.

40-200 mg der Probe werden analytisch genau eingewogen und in 20 ml Essigsäure - falls notwendig unter gelindem Erwärmen - gelöst. Nachdem die Lösung abgekühlt wird, gibt man 20 ml Acetanhydrid und 3-4 Tropfen Kristallviolettlösung hinzu. Man titriert mit 0,05 N Silberperchloratlösung bis der entstandene Silberhalogenidniederschlag vollständig geronnen ist und eine blaugrüne Lösung zurückläßt. Die Ergebnisse sind in Tab. 8 aufgeführt.

Bei der potentiometrischen Titration stellt man fest, daß das Verschwinden der violetten Farbe des Indikators sowie die plötzliche Gerinnung des Silberhalogenidniederschlags mit der maximalen Änderung der Millivoltwerte zusammenfällt. Die Ergebnisse der potentiometrischen Titration sind in Tab. 9 und Abb. 13, S.33 dargestellt.

Die visuellen und die potentiometrischen Titrationen aller oben aufgeführten Verbindungen werden nach diesem Verfahren aber unter Verwendung von 0,05 N Silbertrifluormethansulfonatlösung als Titriermittel durchgeführt. Die Ergebnisse der visuellen bzw. der potentiometrischen Titrationen werden in Tab. 8 und 9 und Abb. 14, S.34 dargestellt.

Die Anwendbarkeit dieser Methode für die Bestimmung geringer Konzentrationen einiger Halogenide stickstoffhaltiger Basen wird durch die Verwendung von 0,02 N Silberperchloratlösung veranschaulicht. Die Ergebnisse halbmikropotentiometrischer Titrationen werden in Tab. 10 und Abb. 15, S. 35 dargestellt.

Tetracainhydrochlorid wird nur potentiometrisch mit beiden Silbersalztitriermitteln bestimmt. Die Ergebnisse werden in Tab. 11 und in den Abbildungen 13 - 15, S. 33 - 35 dargestellt. 1 ml 0,05 N Silbersalz-Maßlösung entspricht 15,04 mg $C_{15}H_{25}N_2O_2Cl$.

Tabelle 8: Die wasserfreie Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in Essigsäure-Acetanhydrid-Mischung nach der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode

Silberperchlorat			Silbertrifluormethansulfonat		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
		Papaverinhydrochlorid			
50,0	50,37	100,74	50,0	50,30	100,60
90,6	90,61	100,68	71,2	71,74	100,76
100,5	101,24	100,74	100,0	100,23	100,23
120,4	120,94	100,45	150,0	150,90	100,61
150,0	149,23	99,49	200,0	201,20	100,60
Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,42 ± 0,50; VK = 0,53 %			Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,56 ± 0,20; VK = 0,20 %		
		Antazolinhydrochlorid			
40,1	40,45	100,87	50,0	50,49	100,98
60,0	60,07	100,12	80,0	80,49	100,61
81,6	82,56	101,18	100,0	100,36	100,36
100,0	99,61	99,61	150,0	149,66	99,66
140,0	140,36	100,26	200,0	201,38	100,69
Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,41 ± 0,59; VK = 0,62 %			Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,46 ± 0,29; VK = 0,31 %		
		Diphenhydraminhydrochlorid			
41,0	40,85	99,63	50,0	49,67	99,34
83,0	82,50	99,40	80,5	80,69	100,24
101,1	100,67	99,57	150,0	150,17	100,11
90,4	91,13	100,81	100,0	99,67	99,67
140,0	139,78	99,84	200,0	201,34	100,67
Prozent. Gehalt (p=0,05) 99,85 ± 0,69; VK = 0,56 %			Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,01 ± 0,49; VK = 0,51 %		

Tabelle 8: (Fortsetzung)

		Procainhydrochlorid			
40,0	40,39	100,97	70,2	70,59	100,56
60,0	59,96	99,93	81,5	80,92	99,29
80,0	79,59	99,49	100,0	99,50	99,50
100,2	100,62	100,42	150,0	150,84	100,56
120,0	120,47	100,39	200,0	200,22	100,11
Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,24 ± 0,53; VK = 0,56 %			Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,00 ± 0,56; VK = 0,59		
		Chlorpromazinhydrochlorid			
60,0	60,51	100,85	50,0	49,99	99,98
90,0	89,18	99,09	100,0	99,64	99,64
100,0	100,90	100,90	130,0	130,75	100,58
120,0	119,53	99,61	151,0	152,10	100,73
150,0	150,80	100,53	200,0	199,28	99,62
Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,20 ± 0,74; VK = 0,78 %			Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,11 ± 0,49; VK = 0,52 %		
		Promethazinhydrochlorid			
80,5	81,78	101,59	70,0	69,79	99,70
90,0	91,75	101,95	85,0	86,46	101,72
100,0	101,73	101,73	100,7	101,86	101,15
130,0	132,48	101,91	110,0	111,29	101,17
150,0	150,43	100,23	120,0	122,93	102,44
Prozent. Gehalt (p=0,05) 101,48 ± 0,89; VK = 0,70 %			Prozent. Gehalt (p=0,05) 101,24 ± 1,25; VK = 1,00 %		
		Thioridazinhydrochlorid			
81,4	82,21	100,99	91,5	91,98	100,52
101,7	101,18	99,49	101,7	101,25	99,56
122,1	124,37	101,86	122,1	123,32	101,00
152,6	154,94	101,53	140,1	139,50	99,57
172,9	172,86	99,96	160,0	162,10	101,31
Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,77 ± 1,25; VK = 1,00 %			Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,39 ± 1,00; VK = 0,80 %		

Tabelle 8: (Fortsetzung)

Buclizindihydrochlorid

50,0	49,96	99,93	50,0	49,21	98,42
60,0	60,55	100,90	70,0	70,41	100,58
70,5	71,02	100,74	80,5	81,07	100,71
80,0	81,22	101,50	90,0	89,25	99,17
100,0	100,90	100,90	101,5	101,03	99,54
130,0	131,26	100,97			

Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,82 ± 0,53; VK = 0,50 %

Prozent. Gehalt (p=0,05) 99,68 ± 1,20; VK = 0,97 %

Homatropinhydrobromid

50,0	50,24	100,48	60,0	60,57	100,95
60,0	59,15	98,58	70,0	71,26	101,80
80,0	79,45	99,31	100,0	100,97	100,97
100,0	100,83	100,83	150,0	150,76	100,51
150,3	149,10	99,20	180,2	181,83	100,90

Prozent. Gehalt (p=0,05) 99,68 ± 0,90; VK = 0,94 %

Prozent. Gehalt (p=0,05) 101,03 ± 0,45; VK = 0,46 %

Neostigminbromid

40,0	40,02	100,05	40,0	40,28	100,70
60,0	59,73	99,55	60,0	60,64	101,07
80,2	79,44	99,05	70,3	69,81	99,30
100,0	100,06	100,06	100,1	100,81	100,71
150,5	151,50	100,66	150,5	151,80	100,86

Prozent. Gehalt (p=0,05) 99,87 ± 0,58; VK = 0,61 %

Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,53 ± 0,67; VK = 0,70 %

Tabelle 9: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in Essigsäure-Acetanhydrid nach der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode

Silberperchlorat			Silbertrifluormethansulfonat		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
		Papaverinhydrochlorid			
84,1	84,58	100,57	91,00	91,15	100,16
		Antazolinhydrochlorid			
95,0	95,84	100,88	91,0	91,31	100,34
		Diphenhydraminhydrochlorid			
67,2	66,82	99,44	71,5	71,78	100,39
		Procainhydrochlorid			
94,0	94,71	100,75	91,0	91,99	101,09
		Chlorpromazinhydrochlorid			
95,0	95,04	100,04	100,0	99,13	99,13
		Promethazinhydrochlorid			
88,0	89,05	101,19	127,8	128,36	100,44
		Thioridazinhydrochlorid			
120,3	121,08	100,65	150,0	149,57	99,71
		Buclizindihydrochlorid			
68,2	68,56	100,53	50,0	49,96	99,93
		Homatropinhydrobromid			
67,0	66,89	99,84	60,0	60,57	100,95
		Neostigminbromid			
57,2	56,92	99,52	60,2	60,64	100,73
		Tetracainhydrochlorid			
112,9	112,50	99,67	118,37	118,56	100,16

Tabelle 10: Die potentiometrische Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in Essigsäure-Acetanhydrid mit 0,02 N Silberperchloratlösung

Verbindung	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
Papaverinhydrochlorid	34,0	34,21	100,61
Antazolinhydrochlorid	40,8	40,74	99,86
Diphenhydraminhydrochlorid	31,0	31,22	100,72
Procainhydrochlorid	35,2	35,43	100,66
Chlorpromazinhydrochlorid	34,0	34,11	100,32
Homatropinhydrobromid	36,3	36,70	101,10
Neostigminbromid	25,5	25,89	101,53
Tetracainhydrochlorid	45,4	45,10	99,32

Tabelle 11: Die potentiometrische Titration von Tetracainhydrochlorid in Essigsäure-Acetanhydrid nach der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode

Silberperchlorat			Silbertrifluormethansulfonat		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
96,0	95,07	99,03	91,0	92,12	101,23
100,0	101,70	101,70	115,2	116,10	100,78
110,0	109,81	99,82	120,4	121,54	100,95
120,0	121,60	101,33	130,7	132,31	101,23
Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,50 ± 1,35; VK = 1,08 %			Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,79 ± 0,40; VK = 0,32 %		

Zu 3.3. Methode B: Titration in wasserfreier Essigsäure:

Die in Tab. 12 angegebene Menge der Halogenidsalze der einsäurigen stickstoffhaltigen Basen werden genau eingewogen und in 30-40 ml wasserfreier Essigsäure - falls notwendig unter gelindem Erwärmen oder durch Zugabe von 3-5 ml Ameisensäure - aufgelöst. Nach Zugabe von 4-6 Tropfen Kristallviolettlösung wird mit 0,05 N Silberperchloratlösung titriert. Der Endpunkt wird bei allen Verbindungen (außer Thioridazinhydrochlorid) durch einen scharfen Farbumschlag in der Lösung von fast farblos nach tiefgrün erkannt. Dieser fällt mit einer plötzlichen Gerinnung des Silberhalogenidniederschlags zusammen. Bei Thioridazinhydrochlorid schlägt der Indikator von blaßblau nach tiefgrün um; der Niederschlag gerinnt aber nicht.

Tabelle 12: Die wasserfreie Titration von Halogeniden stickstoffhaltiger Basen in wasserfreier Essigsäure mit Silberperchlorat-Maßlösung (Methode B)

Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
	Papaverinhydrochlorid	
100,0	100,28	100,38
110,0	110,31	100,28
130,0	131,95	101,50
151,0	150,57	99,71
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,47 ± 1,19; VK = 0,74 %		
	Antazolinhydrochlorid	
90,0	91,30	101,44
100,0	101,90	101,90
120,0	122,38	101,98
150,0	149,70	99,80
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 101,28 ± 1,615; VK = 1,00 %		
	Diphenhydraminhydrochlorid	
90,0	90,23	100,25
100,0	100,19	100,19
140,0	141,54	101,10
150,0	150,91	100,61
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,54 ± 0,66; VK = 0,42 %		
	Chlorpromazinhydrochlorid	
70,0	69,71	99,58
90,0	90,81	100,90
100,0	100,69	100,69
150,3	149,10	99,20
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,09 ± 1,32; VK = 0,83 %		
	Promethazinhydrochlorid	
70,0	70,83	101,18
90,0	90,94	101,04
110,0	110,98	100,89
150,7	151,20	100,33
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,86 ± 0,59; VK = 0,37 %		

Tabelle 12: (Fortsetzung)

	Thioridazinhydrochlorid	
90,0	89,83	99,81
100,0	99,82	99,82
120,0	119,20	99,33
150,0	152,03	101,35

Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,08 ± 1,40; VK = 0,88 %

	Buclizindihydrochlorid	
71,0	71,60	100,84
90,0	90,91	101,01
120,0	119,81	99,84
150,0	150,28	100,19

Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,47 ± 0,87; VK = 0,55 %

	Homatropinhydrobromid	
100,0	100,94	100,94
120,0	120,83	100,69
130,0	131,92	101,48
160,8	161,99	100,74

Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,96 ± 0,57; VK = 0,36 %

	Neostigminbromid	
90,0	90,08	100,09
100,0	101,62	101,62
120,0	121,28	100,40
140,0	140,89	100,63

Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,68 ± 1,05; VK = 0,66 %

	Ephedrinhydrochlorid	
40,8	40,50	99,26
61,0	61,51	100,84
80,0	80,68	100,85
90,0	90,26	100,29
100,0	100,51	100,51

Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,35 ± 0,81; VK = 0,65 %

Zu 3.4. Methode C: Perchlorsäuretitration unter Zusatz von Silberperchlorat-Reagens am Beispiel von Chininhydrochlorid

100-250 mg Chininhydrochlorid werden genau eingewogen und in etwa 30 ml Essigsäure-Acetanhydrid (1:1) gelöst. Man gibt 2 % Silberperchloratlösung langsam unter ständigem Umrühren hinzu bis der Silberchlorid-Niederschlag vollkommen geronnen ist und sich im Kolben ein Bodensatz gebildet hat (etwa 4-6 ml). Ein geringer Überschuß der Reagens stört die Bestimmung nicht. Man gibt 3-4 Tropfen Kristallviolettlösung dazu und titriert mit 0,1 N Perchlorsäurelösung bis zum Farbumschlag nach Blau. Die Ergebnisse sind in Tab.13 aufgeführt.

1 ml 0,1 N Perchlorsäurelösung entspricht 39,69 mg $C_{20}H_{25}N_2O_2Cl$, $2H_2O$. Die Titration wird auch potentiometrisch durchgeführt. Es stellt sich heraus, daß das Auftauchen der reinen blauen Farbe mit der maximalen Änderung der Millivoltwerte zusammenfällt. Die potentiometrischen Titrationen in Essigsäure-Acetanhydrid-Mischungen sind in Abb. 16 und 17, S. 41 und 44 dargestellt.

Tabelle 13: Die wasserfreie Titration von Chininhydrochlorid nach der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode (Methode C)

Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
100,0	101,21	101,21
120,0	121,05	100,88
130,0	130,98	100,75
202,5	204,40	100,94
250,0	250,05	100,02

Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,76 $\pm$ 0,55; VK = 0,45 %

Tabelle 14: Die wasserfreie Titration von Chininhydrochlorid in Anwesenheit von Papaverinhydrochlorid nach der Silberperchlorat-Methode

Einwaage, mg		Gef. Einwaage, mg	Gehalt %
Chinin-HCl	(Papaverin-HCl)		
100,0	(100,0)	100,92	100,92
119,3	(100,0)	120,22	100,77
150,5	(200,0)	152,10	101,06
200,7	(150,0)	202,41	100,85
250,0	(50,0)	251,34	100,54

Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,83 $\pm$ 0,24; VK = 0,19 %

Zu 3.5.: Erklärung der verwendeten Parameter und Formeln:

Für eine Reihe von Stichproben x_1, x_2, x_3, ... x_N ist der

arithemetische Mittelwert $\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$ ..... (1)

wobei N = die Anzahl der Stichproben ist.

Varianz $V = \frac{\sum x^2}{N-1} - \frac{\sum {}^2x}{N(N-1)}$ ..... (2)

Standardabweichung $s = \sqrt{V}$ ..... (3)

Standardfehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{N}}$ ..... (4)

Vertrauensbereich für den Mittelwert = $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} \cdot t$ ..... (5)

Der t-Wert wird aus der Tabelle der t-Verteilung erhalten, wenn der Freiheitsgrad $\emptyset = N-1$ ist und die Wahrscheinlichkeit $p = 0{,}05$.

Variationskoeffizient, VK (%) $= \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$ ..... (6)

Student t-Test (zum Vergleich von den Methoden A und B)

Wenn $\bar{x}_A$ und $\bar{x}_B$ die arithmetischen Mittelwerte zweier Gruppen von Ergebnissen sind, dann ist die Anzahl der Stichproben jeder Gruppe N_A bzw. N_B. Um zu entscheiden, ob die Differenz $\bar{x}_A - \bar{x}_B$ signifikant ist oder nicht, wird zuerst die Null-Hypothese angenommen d.h. daß der Unterschied rein zufällig sei und daß der wirkliche Wert von $\bar{x}_A - \bar{x}_B$ Null betrage. Die Menge $\bar{x}_A - \bar{x}_B$ wird dann als normal über ein allgemeines Mittel von Null verteilt angenommen; die gesamte Standardabweichung ist unbekannt und die beste Schätzung muß aus den Varianzen beider Stichproben.

Die gesamte Varianz $V = \frac{(N_A-1)\ V_A + (N_B-1)\ V_B}{N_A + N_B - 2}$ ..... (7)

Die gesamte Standardabweichung $S = \sqrt{V}$. Der Wert für t wird folgendermaßen berechnet:

$$t = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_B}{\sqrt{V}} \cdot \sqrt{\frac{N_A \quad N_B}{N_A + N_B}} \qquad \text{..... (8)}$$

Theoretische Grenzwerte für t werden für verschiedene Wahrscheinlichkeitsebenen p und Freiheitsgrade Ø tabelliert. Die auf dem Gebiet der analytischen Chemie für die Annahme oder die Verwerfung der Null-Hypothese allgemein verwendete Wahrscheinlichkeitsebene beträgt 0,05. Wenn also der berechnete Wert für t (mit Gleichung 8) geringer als der theoretisch tabellierte Wert ist, wird die Null-Hypothese angenommen und es kann daher der Schluß gezogen werden, daß der Unterschied zwischen $\bar{x}_A$ und $\bar{x}_B$ dem Zufall zugeschrieben werden kann und daß kein signifikanter Unterschied zwischen den durch zwei Methoden (oder Analytikern) gefundenen Werte festgestellt werden kann. Wenn der errechnete Wert für t den theoretischen Wert übersteigt, wird die Null-Hypothese verworfen und die Differenz zwischen $\bar{x}_A$ und $\bar{x}_B$ bzw. den mittleren Gehaltsprozenten m_1 und m_2 statistisch signifikant betrachtet. Dies deutet darauf hin, daß eine der Methoden (oder einer der Analytiker) eine fehlerhafte Technik verwendet. In diesem Fall sind die Ergebnisse der Methode (oder des Analytikers) mit der höheren Varianz möglicherweise weniger zuverlässig.

Die F-Verteilung (F-Test):

Der F-Test ist eine weitere Methode, mit der zwei Gruppen von mittleren Gehaltsprozenten miteinander verglichen werden können. Beim t-Test werden die arithmetischen Mittelwerte verglichen, wohingegen beim F-Test die beiden Varianze (die

man aus der Einzelvarianz jeder Gruppe durch Anwendung der Gleichung 2 erhält) verglichen werden. Man bestimmt ihr Verhältnis (wobei immer die größere Varianz durch die kleinere geteilt wird). Dieses Verhältnis wird mit F bezeichnet. Wenn die Null-Hypothese angenommen wird, betrachtet man beide Gruppen der Stichproben als aus der gleichen normalen Verteilung gewonnen. Tabellen für Grenzwerte von F bei verschiedenen Freiheitsgraden und Wahrscheinlichkeitsebenen sind vorhanden[45]. Wenn der berechnete Wert von F geringer als der des theoretischen F-Wertes ist, ist der Unterschied zwischen V_A und V_B nicht signifikant d.h. er deutet nicht darauf hin, daß die Technik einer Methode (oder eines Analytikers) signifikant besser als die der anderen ist. Wenn aber das berechnete F höher als das theoretische F ist, ist daher das berechnete F signifikant. In diesem Fall sind die Ergebnisse der Methode (oder des Analytikers), die ein geringeres V haben reproduzierbarer als diejenigen, die mit der anderen Methode (oder Analytiker) mit höherem V erzielt werden.

Tabelle 15: Vergleich der Mittelwerte und Varianzen, die erhalten wurden: a) mit der Quecksilber(II)-acetat-Methode und Perchlorsäure als Titriermittel und b) mit der vorgeschlagenen Methode und Silberperchlorat als Titriermittel

	Methode					
	a) Quecksilber(II)-acetat			b) Silberperchlorat		
Verbindung	Mittelwert % (p=0,05)	N	Varianz	Mittelwert % (p=0,05)	N	Varianz
Papaverin-hydrochlorid	99,79 ± 0,70	4	0,191	100,42 ± 0,50	5	0,284
	t = 1,901 (2,365)			Ø = 7		
	F = 1,487 (9,12)			$Ø_1$= 4 & $Ø_2$ = 3		
Antazolin-hydrochlorid	100,21 ± 0,90	4	0,321	100,41 ± 0,59	5	0,388
	t = 0,497 (2,365)			Ø = 7		
	F = 1,209 (9,12)			$Ø_1$= 4 & $Ø_2$ = 3		
Diphenhydramin-hydrochlorid	100,21 ± 0,59	4	0,137	99,85 ± 0,69	5	0,313
	t = 1,101 (2,365)			Ø = 7		
	F = 2,282 (9,12)			$Ø_1$= 4 & $Ø_2$ = 3		
Procain-hydrochlorid	100,22 ± 0,91	4	0,331	100,24 ± 0,53	5	0,312
	t = 0,053 (2,365)			Ø = 7		
	F = 1,061 (9,12)			$Ø_1$= 4 & $Ø_2$ = 3		
Chlorpromazin-hydrochlorid	100,14 ± 0,53	4	0,109	100,20 ± 0,74	5	0,605
	t = 0,143 (2,365)			Ø = 7		
	F = 5,550 (9,12)			$Ø_1$= 4 & $Ø_2$ = 3		

Tabelle 15: (Fortsetzung)

Promethazin-hydrochlorid	100,51 ± 0,44	4	0,076	101,48 ± 0,89	5	0,511
	t = 2,538 (2,365) Ø = 7					
	F = 6,724 (9,12) $Ø_1$= 4 & $Ø_2$ = 3					
Thioridazin-hydrochlorid	100,00 ± 0,95	4	0,357	100,77 ± 1,25	5	1,023
	t = 1,336 (2,365) Ø = 7					
	F = 2,865 (9,12) $Ø_1$= 4 & $Ø_2$ = 3					
Buclizindi-hydrochlorid	99,37 ± 0,67	4	0,176	100,82 ± 0,53	6	0,259
	t = 4,706 (2,306) Ø = 8					
	F = 1,471 (9,01) $Ø_1$= 5 & $Ø_2$ = 3					
Homatropin-hydrobromid	100,27 ± 0,62	4	0,152	99,68 ± 0,90	5	0,885
	t = 1,164 (2,365) Ø = 7					
	F = 5,822 (6,59) $Ø_1$= 3 & $Ø_2$ = 4					
Neostigmin-bromid	100,03 ± 0,41	4	0,068	99,87 ± 0,58	5	0,367
	t = 0,488 (2,365) Ø = 7					
	F = 5,397 (6,59) $Ø_1$= 3 & $Ø_2$ = 4					
Tetracain-hydrochlorid	101,06 ± 0,78	4	0,235	100,50 ± 1,35	4	1,178
	t = 0,942 (2,447) Ø = 6					
	F = 5,013 (9,28) $Ø_1$= 3 & $Ø_2$ = 3					
Ephedrin-hydrochlorid	99,47 ± 1,20	4	0,571	100,35 ± 0,81	5	0,425
	t = 1,879 (2,365) Ø = 7					
	F = 1,343 (6,56) $Ø_1$= 3 & $Ø_2$ = 4					
Chinin-hydrochlorid	101,17 ± 0,58	5	0,216	100,76 ± 0,55	5	0,205
	t = 1,411 (2,306) Ø = 8					
	F = 1,053 (6,39) $Ø_1$= 4 & $Ø_2$ = 4					

Zu 3.6. Die Anwendung der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode auf die Bestimmung von Tabeltten

Methode A:

Die ptentiometrische Titration von Chlorpromazinhydrochlorid und Papaverinhydrochlorid in Tabletten: 20 Tabletten werden eingewogen und dann pulverisiert. Aus dem feinen Pulver wird eine 50-150 mg Wirkstoff entsprechende Menge in etwa 25 ml wasserfreier Essigsäure gelöst unter gelindem Erwärmen und ständigem Rühren. Die Suspension wird dann abgekühlt und mit 25 ml Acetanhydrid zugesetzt. Man titriert mit 0,05 N Silberperchloratlösung und bestimmt den Endpunkt aus der jeweiligen Titrationskurve. Die Ergebnisse sind in Tab. 16 und Abb. 18, S. 50 dargestellt.

Methode C:

Die Bestimmung von Ephedrinhydrochlorid-Tabletten: 20 Tabletten werden eingewogen und dann pulverisiert. Aus dem feinen Pulver wird eine 40-125 mg Wirkstoff entsprechende Menge genau eingewogen. Der Wirkstoff wird durch Rühren mit 5-10 ml Ameisensäure herausgelöst. Die Suspension wird dann mit 40-50 ml wasserfreier Essigsäure und 5 Tropfen Kristallviolettlösung zugesetzt und mit 0,05 N Silberperchloratlösung bis zum Farbumschlag nach Blau titriert. Die Ergebnisse sind in Tab. 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Die Anwendung der Silberperchlorat-Methode auf die Bestimmung von Tabletten

Tabletten	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
Chlorpromazinhydrochlorid	50,0	50,79	101,58
(selbst gefertigte Tabletten)	80,0	81,66	102,08
	100,0	101,98	101,98
	101,2	103,83	102,60
	120,5	122,27	101,46
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 101,94 ± 0,56; VK = 0,44 %			
Chlorpromazinhydrochlorid	50,0	49,09	98,18
(Megaphen® 25 mg)	100,0	101,97	101,97
	107,1	105,59	98,59
	150,0	147,10	98,07
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 99,20 ± 2,96; VK = 1,87 %			
Papaverinhydrochlorid	53,0	53,73	101,38
(selbst gefertigte Tabletten)	80,0	81,09	101,36
	110,0	110,17	100,15
	150,3	152,05	101,16
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 101,16 ± 0,93; VK = 0,58 %			
Papaverinhydrochlorid	50,0	48,70	97,40
(Papaverin® 40 mg)	100,0	97,85	97,85
	110,3	108,80	98,64
	128,7	127,01	98,69
	147,1	146,26	99,43
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 98,40 ± 0,98; VK = 0,80 %			
Ephedrinhydrochlorid	40,0	39,83	99,57
(selbst gefertigte Tabletten)	50,0	49,42	98,84
	60,0	59,35	98,92
	80,0	79,39	99,24
	90,0	89,65	99,61
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 99,24 ± 0,44; VK = 0,36 %			
Ephedrinhydrochlorid	51,36	49,42	96,22
(Ephedrin® 50 mg)	77,04	73,62	95,56
	89,88	86,23	95,94
	108,04	103,87	96,14
	125,21	119,89	95,75
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 95,92 ± 0,34; VK = 0,28 %			

Zu 4.1. Direkte Bestimmung von Sulfaten einsäuriger Basen unter Verwendung von Silberperchlorat-Lösung (Silberperchlorat-Methode):

Die in Tab. 17 angegebene Menge jedes Sulfatsalzes des Atropins und Codeins werden genau eingewogen und in etwa 45 ml Essigsäure-Acetanhydrid-Dioxan (1:4:4) gelöst. Man gibt 3 Tropfen Kristallviolett-Lösung hinzu und titriert langsam mit 0,05 N Silberperchlorat-Lösung bis zum Farbumschlag nach Blau. Die Ergebnisse sind in Tab. 17 dargestellt. Tab. 18 und Abb. 20, S. 54 zeigen die Ergebnisse der potentiometrischen Titration.

1 ml 0,05 N Silberperchlorat-Lösung entspricht

17,37 mg $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$, H_2O und 19,67 mg $C_{36}H_{44}N_2O_{10}S$, $5H_2O$.

Tabelle 17: Die wasserfreie Titration von Sulfaten stickstoffhaltiger Basen nach der vorgeschlagenen Silberperchlorat-Methode

Atropinsulfat			Codeinsulfat		
Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
50,0	50,22	100,45	52,5	52,58	100,15
90,0	89,07	98,96	75,5	75,08	99,44
92,2	92,54	100,37	94,4	94,73	100,35
100,0	99,90	99,90	104,9	104,75	99,86
110,0	108,39	98,54	145,8	146,83	100,71
115,0	114,36	99,44	157,4	159,58	101,38
116,1	116,16	100,05	199,3	197,43	99,06
150,0	148,50	99,00			
Prozent.Gehalt (p=0,05) 99,59 ± 0,59; VK = 0,25 %			Prozent. Gehalt (p=0,05) 100,13 ± 0,72; 0,29 %		

Tabelle 18: Die potentiometrische Titration von Sulfaten stickstoffhaltiger Basen mit Silberperchlorat-Maßlösung

Verbindung	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
Atropinsulfat	96,9	96,41	99,49
Codeinsulfat	105,5	105,31	99,82

Titration von Atropin- und Codeinsulfat in wasserfreier Essigsäure mit Perchlorsäure gegen Kristallviolett: Die in Tab. 19 angegebene Menge des Atropin- und Codeinsulfats wird genau eingewogen und falls nötig unter Erwärmen in etwa 40 ml wasserfreier Essigsäure gelöst. Man gibt 2-3 Tropfen Kristallviolettlösung hinzu und titriert mit 0,1 N Perchlorsäurelösung bis zum Farbumschlag von Violett nach Blau.
1 ml 0,1 N Perchlorsäurelösung entspricht 69,48 mg $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$, H_2O und 78,69 mg $C_{36}H_{44}N_2O_{10}S$, $5H_2O$.
Die Resultate mehrerer Bestimmungen jeder Verbindung sind in Tab. 19 aufgeführt.

Titration von Chinin- und Chinidinsulfat in Acetanhydrid mit Perchlorsäure gegen Kristallviolett: Beide Stoffe werden alternativ in etwa 30 ml Acetanhydrid gelöst und dann wie oben bestimmt.
1 ml 0,1 N Perchlorsäure-Lösung entspricht 26,1 mg $C_{40}H_{50}N_4O_8S$, $2H_2O$.

Die Ergebnisse sind in Tab. 19 aufgeführt. Dieses Verfahren wird in der BP 1973 für die Bestimmung der Sulfatsalze sowohl des Chinins als auch des Chinidins in reiner und in Tablettenform angeführt. Bei der Bestimmung von Chinidinsulfat in Quinicardine® Tabletten wird ebenfalls nach diesem Verfahren vorgegangen. Die Ergebnisse mehrerer Bestimmungen sind in Tab.19 aufgeführt.

Die potentiometrischen Titrationen des Atropin- und des Codeinsulfats werden in wasserfreier Essigsäure durchgeführt, während Chinin- und Chinidinsulfat in Acetanhydrid titriert werden. Die Ph.Eur schreibt für Atropinsulfat die potentiometrische Endpunktsbestimmung in wasserfreier Essigsäure vor. Die Ergebnisse der potentiometrischen Titrationen werden in Tab. 20 und Abb. 23, S.58 dargestellt.

Tabelle 19: Die wasserfreie Titration von Sulfaten stickstoffhaltiger Basen in wasserfreier Essigsäure und in Acetanhydrid

Verbindung	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
Atropinsulfat	310,0	307,12	99,07
	360,8	360,02	99,78
	400,5	397,80	99,32
	453,4	450,70	99,40
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 99,39 ± 0,47; VK = 0,29 %			
Codeinsulfat	200,0	201,20	100,60
	250,2	251,33	100,45
	300,0	303,54	101,18
	403,3	405,61	100,57
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,70 ± 0,52; VK = 0,32 %			
Chininsulfat (BP 1973)	157,5	159,00	100,95
	200,0	201,49	100,74
	254,0	256,30	100,90
	300,5	301,90	100,49
	350,1	352,20	100,60
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,73 ± 0,25; VK = 0,20 %			
Chinidinsulfat (BP 1973)	130,6	132,00	101,07
	200,0	201,49	100,74
	240,6	241,42	100,34
	301,2	302,10	100,30
	350,5	353,00	100,71
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,71 ± 0,39; VK = 0,32 %			

Tabelle 19: (Fortsetzung)

Chinidinsulfat Tabletten	167,62	164,95	98,41
(Quinicardine® 200 mg)	201,14	198,36	98,61
(BP 1973)	250,33	245,85	98,21
	301,71	296,23	98,18
	320,92	314,24	97,92

Prozent. Gehalt (p=0,05) = 98,27 ± 0,47; VK = 0,38 %

Tabelle 20: Die potentiometrische Titration von Sulfaten stickstoffhaltiger Basen in wasserfreier Essigsäure und in Acetanhydrid

Verbindung	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
Atropinsulfat (Ph.Eur und USP XIX)	378,6	375,21	99,10
Codeinsulfat	467,1	472,14	101,08
Chininsulfat	196,9	198,36	100,74
Chinidinsulfat	212,2	212,71	100,24

Zu 4.2. Die Bestimmung von Sulfaten des Chinins und des Chinidins unter Verwendung von Bariumperchlorat-Reagens

Die in Tab. 21 angegebene Menge jedes Chinin- und Chinidinsulfats wird genau eingewogen und in etwa 10 ml wasserfreier Essigsäure gelöst. Man gibt langsam und unter ständigem Rühren einige Milliliter 2proz. Bariumperchloratlösung (etwa 7-10), 40 ml Dioxan und 3 Tropfen Kristallviolettlösung hinzu und titriert mit 0,1 N Perchlorsäurelösung bis zum Farbumschlag nach Blau.

1 ml 0,1 N Perchlorsäure entspricht 39,15 mg $C_{40}H_{50}N_4O_8S$, $2H_2O$. Die Ergebnisse sind in Tab. 21 aufgeführt.

Die Endpunktsbestimmung wird auch potentiometrisch durchgeführt. Es stellt sich heraus, daß das Verschwinden der violetten Farbe mit der maximalen Änderung der Millivoltwerte zusammenfällt. Die Ergebnisse werden in Tab. 22 und Abb. 22, S. 57 dargestellt.

Die Anwendung der Bariumperchlorat-Methode auf die Bestimmung von Chinidinsulfat-Tabletten (Quinicardine® 200 mg).

20 Tabletten werden eingewogen und dann pulversisiert. Aus dem feinen Pulver wird eine 150-300 mg Chinidinsulfat entsprechende Menge in etwa 20 ml wasserfreier Essigsäure gelöst. Man gibt langsam unter ständigem Rühren 10 ml 2proz. Bariumperchloratlösung und 30 ml Dioxan hinzu. Die Suspension wird dann mit 0,1 N Perchlorsäurelösung gegen 5 Tropfen Kristallviolettlösung nach Blau titriert. Die Ergebnisse sind in Tab. 21 aufgeführt.

Die Endpunktsbestimmung wird auch potentiometrisch durchgeführt. Die Resultate der potentiometrischen Titrationen werden in Tab. 22 und Abb. 22, S. 57 dargestellt.

Tabelle 21: Die wasserfreie Titration von Chinin- und Chinidinsulfat nach der vorgeschlagenen Bariumperchlorat-Methode

Verbindung	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
Chininsulfat	140,0	140,94	100,67
	251,5	251,34	99,94
	280,0	279,92	99,97
	300,0	300,67	100,22
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 100,20 ± 0,83; VK = 0,52 %			
Chinidinsulfat	160,0	158,56	99,10
	200,4	199,78	99,69
	253,5	252,52	99,61
	300,0	297,54	99,18
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 99,39 ± 0,47; VK = 0,30 %			
Chinidinsulfat-Tabletten	140,00	135,07	96,48
(Quinicardine® 200 mg)	221,25	213,37	96,44
	234,66	228,24	97,27
	301,71	291,67	96,67
	301,71	289,71	96,02
Prozent. Gehalt (p=0,05) = 96,58 ± 0,41; VK = 0,35 %			

Tabelle 22: Die potentiometrische Titration von Chinin- und Chinidinsulfat nach der Bariumperchlorat-Methode

Verbindung	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
Chininsulfat	248,5	246,64	99,25
Chinidinsulfat	303,9	301,45	99,19
Chinidinsulfat-Tabletten (Quinicardine® 200 mg)	348,83	336,69	96,52

Mischungen aus Chinin- und Atropinsulfat in verschiedenen Verhältnissen zueinander werden ebenfalls nach der gleichen Methode titriert. Die Gegenwart von Atropinsulfat stört die Chininsulfatbestimmung nicht. Die Ergebnisse sind in Tab. 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Die wasserfreie Titration von Chininsulfat in Anwesenheit von Atropinsulfat nach der Bariumperchlorat-Methode

Einwaage, mg Chininsulaft + (Atropinsulfat)		Gef.Einwaage mg	Gehalt %
110,0	(140,0)	107,65	97,86
150,0	(100,0)	146,81	97,87
200,0	(100,0)	197,71	98,85
300,0	(200,0)	296,13	98,71

Prozent. Gehalt (p=0,05) = 98,32 $\pm$ 0,96; VK = 0,47 %

Zu 4.3. Die Anwendung der Silberperchlorat-Methode auf die Analyse einer Mischung aus Atropinsulfat und Papaverinhydrochlorid

1- Titration mit einer Silberperchlorat-Maßlösung: Die in Tab. 24 angegebenen Mengen jedes Alkaloidsalzes werden analytisch genau eingewogen und dann zusammengemischt. Die Mischung wird in etwa 40 ml wasserfreier Essigsäure unter gelindem Erwärmen gelöst und dann abgekühlt. Man gibt 4 Tropfen Kristallviolettlösung hinzu und titriert langsam mit 0,05 N Silberperchloratlösung bis zum Farbumschlag von Violett nach Blau.

1 ml 0,05 N Silberperchloratlösung entspricht 17,371 mg $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$, H_2O und 18,795 mg $C_{20}H_{22}NO_4Cl$.

2- Titration mit Perchlorsäure-Maßlösung: Die bei der ersten Titration verwendeten Mengen jedes Alkaloidsalzes werden nochmal genau eingewogen und in 40 ml wasserfreier Essigsäure und 10 ml Quecksilber(II)-acetatlösung gelöst. Man gibt 3 Tropfen Kristallviolettlösung hinzu und titriert mit 0,05 N Perchlorsäurelösung bis zum Farbumschlag nach Blau.

1 ml 0,05 N Perchlorsäurelösung entspricht 34,742 mg $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$, H_2O und 18,795 mg $C_{20}H_{22}NO_4Cl$.

Die Bestimmung des Endpunktes wird bei beiden Titrationen auch potentiometrisch durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 24, 25 und 26, S.60, 62 bzw. 63 dargestellt.

Die Ergebnisse der Analyse sind in Tab. 24 aufgeführt.

Tabelle 24: Die wasserfreie Titration von Mischungen aus Atropinsulfat und Papaverinhydrochlorid

	Papaverinhydrochlorid + Atropinsulfat					
Nr.	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %	Einwaage mg	Gef.Einwaage mg	Gehalt %
1-	200,0	200,76	100,38	100,0	98,47	98,47
2-	150,0	150,91	100,61	50,0	49,26	98,52
3-	140,0	142,38	101,70	90,0	87,28	97,00
4-	100,0	101,57	101,57	100,0	98,08	98,08
5-	100,0	107,22	107,22	200,0	186,66	93,33

Literaturverzeichnis

1) C.W. Pifer und E.G. Wollish, Anal. Chem., 24, 300 (1952)

2) Cs. Ömböly und E. Derzsi, Z. Anal. Chem., 187, 29 (1962)

3) H. Feltkamp, Dtsch. Apoth. Ztg., 101, 207 (1961)

4) S.A. Soliman, H. Abdine und N.A. Zakhari, J. Pharm. Sci., 63, 1767 (1974)

5) J.A. Gautier und F. Pellerin, Ann. Pharm. Fr., 12, 505 (1954)

6) S.A. Soliman, H. Abdine und N.A. Zakhari, J. Pharm. Sci., 65, 424 (1976)

7) R.N. Haszeldine und J.M. Kidd, J. Chem. Soc., 4228 (1954)

8) B.M. Rode, A. Engelbrecht und J. Schantl, Z. Phys. Chem., 253, 17 (1973)

9) I.M. Kolthoff und A. Willman, J. Am. Chem. Soc., 56, 1007, 1014 (1934)

10) E.S. Lane, Talanta, 8, 849 (1961)

11) R.L. Hansen, Chem. Eng. News, 49, 33 (1971)

12) H. Fenner, Arch. Pharm., 303, 919 (1970); 304, 36, 47 (1971)

13) H.A.E. Mackenzie und E.R.S. Winter, Trans. Faraday Sod., 44, 159, 171, 243 (1948)

14) D.B. Cowell und B.D. Selby, Analyst, 88, 974 (1963)

15) G. Jander und H. Surawski, Z. Elektrochem., 65, 527 (1961)

16) E.A. Evans, J.L. Huston und T.H. Norris, J. Am. Chem. Soc., 74, 4985 (1952)

17) R.C. Paul, K.C. Malhotra und O.V. Vaidya, Indian J. Chem., 3, 1, 97 (1965)

18) G.B.L. Smith, Chem. Rev., 23, 165 (1938)

19) M.I. Ussanowitsch und J. Jatzimirski, J. allg. Chem., 11, 954, 957, 959 (1941); in: I. Gyenes, Titrationen in nichtwässrigen Medien, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1970, S. 179 u. 416

20) J.B. Hendrickson, D.J. Cram und G.S. Hammond, Organic Chemistry, Mc Graw-Hill, London, 1970, S. 670

21) J. Russell und A.E. Gameron, J. Am. Chem. Soc., 60, 1345 (1938)

22) D.C. Wimer, Anal. Chem., 30, 77 (1958)

23) R. Reiss, Z. Anal. Chem., 167, 16 (1959)

24) H. Burton und P.F.G. Praill, J. Chem. Soc., 1203 (1950)

25) J.E.B. Randles, J.C. Tatlow und J.M. Tedder, J. Chem. Soc., 436 (1954)

26) E. Boubli, Boll. Chim. Farm., 94, 186 (1955)

27) H. Schmidt, C. Blohm und G. Jander, Angew. Chem., 59, 233 (1947)

28) J.R. Johnson, Organic Reactions, John Wiley & Sons, London, 1947, Volume I S. 210

29) E.J. Greenhow und L.E. Spencer, Analyst, 98, 81, 98 (1973)

30) E.J. Greenhow, Chem. Ind., 466 (1972)

31) S. Patai, The chemistry of acyl halides, Interscience Publishers- John Wilely & Sons, London, 1972, S. 49

32) Ullmann's Enzyklopädie der technischen Chemie, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin, 1955, 6. Band, S. 802

33) F. Bennecke, Die Titration schwacher Basen in Eisessiglösung, F. Enke, Stuttgart, 1951

34) K. Fajans und H. Wolff, Z. Anorg. Chem., 137, 221 (1924)

35) J.V. Hodakov, Z. Phys. Chem., 129, 128 (1927)

36) E. Schulek und P. Rozsa, Z. Anal. Chem., 115, 185 (1938)

37) K.N. Tandon und R.C. Mehrotra, Anal. Chim. Acta, 27, 15 (1962)

38) K.N. Tandon, Anal. Chim. Acta, 27, 97 (1962)

39) K. Fajans, Die Chem. Anal., 33, 161 (1935)

40) A. Germain und A. Commeyras, J. Chem. Soc., 24, 1345 (1972)

41) E.G. Clair und L.G. Chatten, J. Pharm. Sci., 50, 848 (1961)

42) L. Barnes, Anal., Chem., 31, 405 (1959)

43) I. Gyenes, Titrationen in nichtwässrigen Medien, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1970, S. 249

44) W. Seaman und E. Allen, Anal. Chem., 23, 592 (1951)

45) Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975

Lebenslauf

Am 19. Oktober 1945 wurde ich, Nashaat Zakhari, als Sohn des Beamten Aziz Zakhari und seiner Ehefrau Nakia, geb. Auad, in Assiut-Ägypten geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Assiut wechselte ich auf das Abbasia Gymnasium in Alexandria, wo ich im Juli 1962 die Reifeprüfung ablegte (äqyptisches Reifezeugnis). Anschließend begann ich das Pharmaziestudium an der Alexandria-Universität, wo ich nach den ersten zwei Semestern das Vorphysikum an der Naturwissenschaftlichen Fakultät mit Erfolg beendete. Mein Staatsexamen (Bachelor of Pharmacy) legte ich im Juni 1967 ab. Im Oktober 1967 wurde ich als Assistent an der pharmazeutischen chemischen Abteilung eingestellt. Von Dezember 1970 bis Dezember 1972 leistete ich meinen Wehrdienst. Im November 1973 wurde mir der akademische Magistergrad (Master of Science-Pharmacy) von der Universität Alexandria verliehen. Im Juli 1974 bekam ich ein Stipendium von dem ägyptischen Kultusministerium, um zu promovieren.

Im Oktober 1974 kam ich nach Deutschland, besuchte zuerst einen deutschen Sprachkurs beim Goethe-Institut in Prien am Chiemsee und wurde im Herbst 1975 an der Universität Tübingen eingeschrieben. Anschließend begann ich unter Anleitung von Herrn Professor Dr. K.-A. Kovar mit der Dissertation "Beiträge zur wasserfreien Titration von Halogeniden und Sulfaten stickstoffhaltiger Basen", die ich im April 1978 abschloß.

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Professor Dr. K.-A. Kovar und Herrn Professor Dr. H. Auterhoff waren die Herren Professoren:

S.A. Soliman, I. Rushdi (Chemie), A. Asker (Technologie), R. Saleh (Pharmakognosie), A.R. Gasal (Pharmakologie), R. Tadrous (Hygiene), A. Saleh (Physik), S. Shukri (Botanik).

Druck: D. Gräbner, 8602 Altendorf – Telefon: 09545 / 8791